



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS POR MICRORGANISMOS RESISTENTES: NOVOS MEDICAMENTOS EM DESENVOLVIMENTO E OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Trabalho submetido por

Inês Rodrigues da Silva Branco

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS POR MICRORGANISMOS RESISTENTES: NOVOS MEDICAMENTOS EM DESENVOLVIMENTO E OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Trabalho submetido por

Inês Rodrigues da Silva Branco

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Professora Doutora Patrícia Cavaco Silva

novembro de 2015

RESUMO

As doenças respiratórias têm aumentado nos últimos anos, o que se deve principalmente ao envelhecimento da população, ao tabagismo e à poluição ambiental. Esta situação acoplada ao problema emergente da resistência antibiótica é muito preocupante.

A resistência antimicrobiana é uma das maiores ameaças para a saúde pública, que reduz dramaticamente a probabilidade de assegurar um tratamento eficaz e aumenta a morbidade e mortalidade associada às doenças bacterianas comuns.

O uso de medicamentos imunossupressores, de antibióticos de largo espectro e de citostáticos conduziu ao aumento substancial do número global de doentes com infecções respiratórias causadas por bactérias resistentes de Gram-positivo e de Gram-negativo, *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente e por fungos multirresistentes aos azóis. Esta situação enfatiza a necessidade urgente em desenvolver não só novos medicamentos mas também novas opções terapêuticas para que possam ser um complemento à resolução das lacunas dos tratamentos farmacológicos mas também parte integrante do sucesso terapêutico.

Palavras-chave: Resistência Antimicrobiana; Opções terapêuticas; Infecções Respiratórias; Novos Medicamentos; R&D

ABSTRACT

Respiratory infections have been increasing in recent years, which is mainly due to population aging, smoking and environmental pollution. This situation coupled with the emerging problem of antibiotic resistance it's very concerning.

Antimicrobial resistance is one of the greatest threats to human health worldwide. It dramatically reduces the probability of effectively treating infections and increases the morbidity and mortality associated with common bacterial diseases.

The use of immunosuppressive agents, broad-spectrum antibiotics, and anticancer agents has led to the substantial rise in the global numbers of patients with respiratory tract infections caused by resistant bacteria, multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*, and multiazole-resistant fungi. This situation emphasizes the urgent need to develop not only new drugs but also new therapeutic options so that they can be an addition to addressing the shortcomings of pharmacological treatments but also an integral part of therapeutic success.

Keywords: Antimicrobial Resistance; Therapeutic Options; Respiratory Infections; New Drugs; R&D

ÍNDICE GERAL

Índice de Figuras	11
Índice de Tabelas	13
Lista de Abreviaturas e Siglas	15
Capítulo 1. Introdução	18
Capítulo 2. Infecções Respiratórias	20
2.1. Definição e Epidemiologia	20
2.2. Incidência e Prevalência das Infecções Respiratórias em Portugal	21
2.2.1. Pneumonia.....	21
2.2.2. Agudizações infecciosas de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	21
2.2.3. Tuberculose	21
2.3. Infecções e Doenças Respiratórias em Portugal – Mortalidade e Morbilidade.....	22
2.3.1. Pneumonia.....	23
2.3.2 DPOC	23
2.3.3. Fibrose Quística.....	24
2.3.4. Tuberculose	24
2.4. Infecções e Doenças Respiratórias na Europa e Portugal – análise comparativa..	25
2.4.1. Pneumonia.....	25
2.4.2. DPOC	26
2.4.3. Fibrose Quística.....	27
2.4.4. Tuberculose	28
Capítulo 3: Classificação das Infecções Respiratórias	29
3.1. IDSA	29
3.2. Sociedade Portuguesa de Pneumologia	29
Capítulo 4: Fatores de Risco das Infecções Respiratórias.....	30
4.1. Fatores do Hospedeiro	30

4.1.1. Pneumonia.....	30
4.1.2. Exacerbações Infeciosas na DPOC e na FQ.....	30
4.1.3. Tuberculose	31
4.2. Fatores de Risco Ambientais	31
Capítulo 5: Infecções Respiratórias por Microrganismos Resistentes	33
5.1. Pneumonia	33
5.1.1. Pneumonia Bacteriana.....	33
5.1.2. Pneumonia Viral.....	34
5.1.3. Pneumonia Fúngica.....	34
5.2. Exacerbações Infeciosas na DPOC.....	35
5.3. Exacerbações infecciosas na FQ.....	35
5.4. Tuberculose.....	36
Capítulo 6. Microrganismos Resistentes	37
6.1. Pneumonia	37
6.1.1. Pneumonia Bacteriana.....	37
6.1.2. Pneumonia Viral.....	39
6.1.3. Pneumonia Fúngica.....	40
6.1.4. Exacerbações Infeciosas na DPOC	40
6.1.5. Exacerbações Infeciosas na FQ.....	41
6.1.6. Tuberculose	41
Capítulo 7: Microrganismos Resistentes	43
Capítulo 8. Resistência a Antibióticos – Situação de Portugal.....	44
8.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	44
8.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	45
8.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	47
8.4. <i>Acinetobacter spp</i>	48
Capítulo 9: Abordagem terapêutica nas Infecções Respiratórias	50

9.1. Terapêutica Atual.....	50
9.1.1. Pneumonia Bacteriana.....	50
9.1.2. Pneumonia Viral.....	51
9.1.3. Pneumonia Fúngica.....	51
9.1.4. Exacerbações infecciosas na DPOC	52
9.1.5. Exacerbações na FQ.....	52
9.1.6. Tuberculose	53
Capítulo 10: Desafios ao Desenvolvimento de Novos Medicamentos	56
Capítulo 11: Medicamentos Aprovados em 2015	60
11.1. Ano 2015.....	60
11.1.1. Cresemba (Isavuconazol Sulfato).....	60
11.1.2. Orkambi (Lumacaftor + Ivacaftor).....	60
Capítulo 12: Novos Medicamentos em Desenvolvimento	62
12.1. Pneumonia Bacteriana	62
12.1.1. Carbavance (RPX709 + Meropeneme)	63
12.1.2. Delafloxacina	64
12.1.3. Eravaciclina.....	64
12.1.4. Plazomicina	65
12.1.5. Solitromicina	65
12.1.6. Ceftolozano/Tazobactam.....	66
12.1.7. Omadaciclina.....	66
12.2. Exacerbações infecciosas na FQ.....	66
12.2.1. Solução de Levofloxacina para inalação	67
12.2.2. Amicacina Inalável.....	67
12.3. Tuberculose.....	68
12.3.1. Bedaquilina (TMC207) com regime de base otimizado (OBR)	68
12.3.2. Delamanida (OPC-67683) com OBR.....	68

12.3.3. Pretomanida - Moxifloxacina – Pirazinamida.....	68
Capítulo 13: Opções Terapêuticas	69
13.1 Terapias Antimicrobianas Alternativas.....	69
13.1.1 Probióticos.....	69
13.1.2. Nanopartículas de metais	69
13.1.3. Terapia Fágica	70
13.1.4. Péptidos antimicrobianos	71
13.1.5. Péptidos Catiônicos alfa-hélice	72
13.1.6. Oligómeros de fosforodiamidato morfolino (PPMO)	72
13.1.7. Plantas Medicinais.....	72
13.1.8. Estatinas	73
13.1.9. Macrólidos.....	73
13.1.10. Inibição da elastase neutrofílica	73
13.1.11. Imunoterapia passiva.....	74
13.1.12. Imunoterapia passiva aumentada	74
13.2 Exacerbações Infecciosas na DPOC	74
13.2.1. Mucolíticos.....	75
13.2.2. Antioxidantes	75
13.2.3. Imunoreguladores	75
13.3. Exacerbações Infeciosas na FQ	75
13.3.1. Corticosteroídes.....	75
13.3.2. Mucolíticos.....	76
13.4. Tuberculose.....	76
13.4.1. Terapias Dirigidas ao hospedeiro	76
13.4.2. <i>Mycobacterium Vaccae</i>	77
13.4.3. Vitamina D	77
Capítulo 14: Conclusão	78

Bibliografia.....	79
-------------------	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Principais causas de morte em Portugal (Bárbara et al., 2014))	22
Figura 2: Taxa padronizada de mortalidade por doenças respiratórias em Portugal e países da U.E. (2012 ou ano mais recente, adaptado de (Bárbara et al., 2014)).....	25
Figura 3: Taxa padronizada de mortalidade por pneumonia (por 100.000 habitantes) em Portugal e países da U.E. (2012 ou ano mais recente), adaptado de (Bárbara et al., 2014)	26
Figura 4: Taxa padronizada de mortalidade por DPOC, Portugal e países da U.E. (2012 ou ano mais recente), adaptado de (Bárbara et al., 2014).....	27
Figura 5: Percentagem de isolados invasivos de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina (MRSA) em 2012, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)	44
Figura 6: Percentagem de isolados de MRSA em Portugal, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)	45
Figura 7: Percentagem de isolados invasivos de <i>K. pneumoniae</i> resistentes às cefalosporinas de 3ª geração na Europa, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)	45
Figura 8: Taxa de resistência de <i>Klebsiella pneumoniae</i> às cefalosporinas de 3ª geração em Portugal, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)	46
Figura 9: Taxa de <i>Klebsiella pneumoniae</i> multirresistente em Portugal, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)	46
Figura 10: Percentagem de isolados invasivos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a carbapenemes na Europa em 2012, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014).....	47
Figura 11: Percentagem de isolados invasivos de <i>Acinetobacter</i> spp resistentes a fluoroquinolonas na Europa em 2012, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014) ...	48
Figura 12: Percentagem de isolados invasivos de <i>Acinetobacter</i> spp resistentes a aminoglicosídeos na Europa em 2012, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)...	48
Figura 13: Percentagem de isolados invasivos de <i>Acinetobacter</i> spp resistentes a carbapenemes na Europa em 2012, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014).....	49

Figura 14: Processo de descoberta de um medicamento, adaptado de (Barnes et al., 2015)	
.....	58

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Exemplos de patologias do aparelho respiratório, adaptado de (Pina, 2015).	20
Tabela 2: Indicadores de mortalidade relativos a pneumonias em Portugal Continental (2008 a 2012), adaptado de (Bárbara et al., 2014)	23
Tabela 3: Indicadores de mortalidade relativa à DPOC em Portugal Continental (2008 a 2012), adaptado de (Bárbara et al., 2014).....	24
Tabela 4: Indicadores de mortalidade relativos à tuberculose, Portugal Continental (2009 a 2012), adaptado de (Bárbara et al., 2014).....	24
Tabela 5: Incidência da Fibrose Quística na Europa, adaptado de (Salvatore et al., 2011)	27
Tabela 6: Classificação IDSA para as doenças do trato respiratório superior e inferior, adaptado de (IDSA, 2007).....	29
Tabela 7: Classificação das patologias respiratórias, adaptado de (SPP, 2015).....	29
Tabela 8: Fatores de risco da pneumonia, adaptado de (Mosenifar, 2015a) (Carstensen, Pershagen, & Eklund, 1987) (Torres, El-Ebiary, Riquelme, Ruiz, & Celis, 1999).....	30
Tabela 9: Fatores de risco da TB (Brassard, Suissa, Kezouh, & Ernst, 2011) (Pasternak, 2009) (Keane et al., 2001) (Leung et al., 2007) (Slama et al., 2007)	31
Tabela 10: Microrganismos resistentes (CDC, 2015)	43
Tabela 11: Percentagem de isolados invasivos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a carbapenemes na Europa entre 2009 a 2012, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)	47
Tabela 12: Terapêutica para tratamento da pneumonia bacteriana por microrganismo, adaptado de (Mandell et al., 2007)	50
Tabela 13: Terapêutica para tratamento da pneumonia viral por microrganismo, adaptado de (Mosenifar, 2015b)	51
Tabela 14: Terapêutica para tratamento da Pneumonia Fúngica por microrganismo, adaptado de (Mandanas, 2014).....	51
Tabela 15: Medicamentos para o tratamento das exacerbações infecciosas na DPOC, adaptado de (Rodríguez-Roisin, 2006).....	52

Tabela 16: Medicamentos para o tratamento das exacerbações infecciosas na FQ, adaptado de (Smyth & Elborn, 2008)	53
Tabela 17: Medicamentos de primeira e segunda linha para o tratamento da tuberculose, adaptado de (American Thoracic Society, 2003)	54
Tabela 18: Regimes Posológicos para o Tratamento da Tuberculose – Fase Inicial, adaptado de (Ebeid et al., 2013)	54
Tabela 19: Regimes Posológicos para o Tratamento da Tuberculose – Fase de Manutenção, adaptado de (Ebeid et al., 2013)	55
Tabela 20: Probabilidade de entrada no mercado consoante a área terapêutica, adaptado de (Barnes et al., 2015).....	56
Tabela 21: Top 10 dos medicamentos mais vendidos, adaptado de (Barnes et al., 2015)	57
Tabela 22: Antibióticos em fase 3 de desenvolvimento (adaptado de The Pew Charitable Trusts, 2015).....	63
Tabela 23: Medicamentos em desenvolvimento para a Fibrose Quística (CysticFibrosisFoundation, 2015)	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS¹

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AMPc: Adenosina 3',5'-monofosfato cíclica

ARN: Ácido Ribonucleico

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

CMMOs: Células mesenquimais da medula óssea

CRE: *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenemes

CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CuO: Óxido de cobre

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ESBLs: *Enterobacteriaceae* produtoras de β -lactamases

EUA: Estados Unidos da América

FDA: *Food Drug Administration*

FE₂O₃: Óxido de ferro

FEV₁: *Flow Expiration Peak*

FQ: Fibrose Quística

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

IDSA: *Infectious Disease Society of America*

IV: Via intravenosa

MDR-TB: Tuberculose multiresistente

¹ Por denominação comum e generalizada, adotaram-se várias siglas em Inglês.

MRSA: *Staphylococcus aureus* metilina resistente

NE: Elastase neutrofílica

nm: nanómetros

PAC: Pneumonia Adquirida na Comunidade

PAH: Pneumonia Adquirida no Hospitalar

PAV: Pneumonia Associada ao Ventilador

PPMOs: Oligómeros de fosfordiamidato morfolino

QIDP: *Qualified Infectious Disease Product*

GBS: *Streptococcus* do grupo B

Th1: Linfócitos T-helper tipo 1

Th2: Linfócitos T-helper tipo 2

Th17: Linfócitos T-helper tipo 17

TNF- α : Fator de necrose tumoral α

UCI: Unidade de Cuidados Intensivos

UE: União Europeia

VRE: *Enterococcus* resistentes à vancomicina

ZnO: Óxido de zinco

CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO

Há décadas que se fala da resistência aos antibióticos como uma das grandes ameaças futuras para a saúde pública, no entanto, nunca se deu o devido crédito a este alerta acabando por tornar-se um problema mais presente e real do que alguma vez se pensou. Hoje é uma realidade bem atual e responsável por 25.000 mortes todos os anos na Europa (Vashishtha, 2010). A emergência de novas resistências antimicrobianas por parte de bactérias, vírus e fungos é responsável pela diminuição das opções terapêuticas disponíveis para assegurar tratamentos (Zumla et al., 2014). As implicações deste problema para o futuro dos cuidados de saúde são assustadoras, uma vez que os antibióticos não são apenas úteis para o tratamento de infeções graves tais como a pneumonia e a septicemia mas também como profilaxia nos casos de quimioterapia, hemodiálise, cateterismo cardíaco, cirurgias diversas, entre outros (Mark, 2011).

Portugal está no grupo dos 10 países europeus onde mais se consome antibióticos fora do hospital e a nível hospitalar tem uma taxa de consumo de 45,4%, muito acima da média comunitária, de 32,7% (Gomes, 2014).

Perante esta situação aparentemente a solução seria fácil, parar de prescrever antibióticos. Contudo o presente depende de todo um passado que é difícil de mudar. A resistência aos antibióticos resulta de práticas antigas e partilhadas, mas o estado clínico do doente é uma prioridade urgente por isso essa solução não é viável (Hardin, 1968).

Os profissionais de saúde bem como os doentes são decisivos para a manutenção desta problemática. Os médicos, porque prescrevem antibióticos sabendo que o benefício será mínimo mas alegam que o fazem para satisfazer as necessidades e pedidos dos seus doentes (Doust & Del Mar, 2004). Há 3 vezes mais probabilidade dos médicos de clínica geral prescreverem antibióticos ao saber que os doentes esperam isso deles (Little et al., 2004). E os doentes porque perante uma dor de garganta deslocam-se logo a uma farmácia para solicitar um antibiótico ou vão a uma consulta à espera que o médico o receite (Van Driel et al., 2006).

A incerteza em relação ao diagnóstico e os incentivos monetários extras, também influenciam a decisão médica e como o doente sai satisfeito da consulta, estima-se que esteja 40% mais propenso a voltar no futuro (Little, 1997).

A população em geral tem ideias erradas sobre os benefícios e malefícios dos antibióticos e por isso, por vezes, assumem que estes são a melhor e a única maneira de tratar as doenças, acabando por se automedicar, situação que contribui muito para o aumento da resistência microbiana (Grigoryan et al., 2007).

Para além disso, a maioria das pessoas desconhece a possibilidade de ocorrência da transmissão dos genes de resistência de pessoa para pessoa. As bactérias trocam material genético entre si, incluindo os genes de resistência. O ser humano possui cerca de 1014 bactérias e os antibióticos inibem o crescimento ou matam, não só, as bactérias patogénicas mas também as bactérias comensais. No entanto, as bactérias resistentes podem continuar a multiplicar-se e, por isso surge uma enorme oportunidade dos genes de resistência colonizarem outras pessoas pelas vias de transmissão comuns (Jefferson et al., 2009).

Por estas razões está cada vez mais difícil combater as doenças infecciosas e gerir as complicações secundárias comuns em doentes a fazer tratamentos imunossupressores. Quando os tratamentos de primeira linha e segunda linha já não são eficazes ou estão indisponíveis, os profissionais de saúde são obrigados a recorrer a antibióticos que podem ser mais tóxicos e, frequentemente, mais caros e menos eficazes. E mesmo quando existem tratamentos alternativos, há estudos que indicam que os doentes com infeções resistentes estão associados a elevadas taxas de mortalidade ou a internamentos hospitalares com períodos de recuperação muito longos (Grigoryan et al., 2007).

O fenómeno da resistência antimicrobiana não é novo mas o cenário é diferente, uma vez que, hoje o número de bactérias resistentes aos diferentes antibióticos é 10 vezes maior do que há uns anos atrás. Até os medicamentos recentemente aprovados começam a confrontar-se com o mesmo problema, por isso há que preservar os novos medicamentos para os casos mais graves (FDA, 2011).

O aumento substancial dos números globais de doentes com infeções por bactérias multirresistentes de Gram-positivo e de Gram-negativo, por *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente (MDR-TB) e extensivamente resistente (XDR-TB) e, por fungos resistentes aos azóis chamou à atenção para a necessidade em investir no desenvolvimento de novos medicamentos e regimes de tratamento, pois as taxas de mortalidade e morbilidade associadas a estes são bastante elevadas (Zumla et al., 2014).

CAPÍTULO 2. INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS

2.1. DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

As infeções respiratórias são as que afetam o trato e os órgãos do sistema respiratório. Estas surgem quando uma parte do aparelho respiratório é infetada por microrganismos: vírus, bactérias, fungos e parasitas (Portal da Saúde, 2010).

A expressão dessa infeção depende da área do aparelho respiratório atingida. Como o contacto é constante e permanente com o meio ambiente a exposição a agentes infecciosos é muito grande e por isso estes podem atingir o sistema respiratório por 3 vias: a via inalatória, em que os microrganismos são transportados do ar que diariamente inalamos; a via circulatória em que o meio de transporte é o sangue ou então a aspiração de material infetado proveniente da cavidade bucal e/ou das vias aéreas superiores (Pina, 2015).

Todos os locais do aparelho respiratório podem ser sede de infeção e adquirem nomes individualizados consoante a região afetada.

Tabela 1: Exemplos de patologias do aparelho respiratório, adaptado de (Pina, 2015)

Região Afetada	Patologia
Nariz	Rinite
Seios Perinasais	Sinusite
Faringe	Faringite
Laringe	Laringite
Pulmão	Pneumonia
Pleura	Pleurite
Brônquios	Bronquite; Bronquiectasias

Existem 14 tipos de doenças respiratórias e o seu diagnóstico ocorre mediante observação clínica ou através de técnicas e meios complementares de diagnóstico, entre os quais: testes de função respiratória, testes de sons respiratórios, broncografia, broncoscopia, laringoscopia, radiografia pulmonar de massa, depuração mucociliar, testes de provocação nasal, rinomanometria e rinometria acústica (Portal da Saúde, 2010).

Os sintomas mais gerais associados às infecções respiratórias são tosse, rouquidão, congestão nasal, dor torácica, dores de garganta e dispneia mesmo na ausência de esforços (Portal da Saúde, 2010).

2.2. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS EM PORTUGAL

A importância das infecções respiratórias pode ser medida pela sua frequência, impacto socio-sanitário ou pela sua gravidade. Nessa perspetiva, em Portugal existem quatro tipos de infeção que lideram em termos de importância: as pneumonias, agudizações infecciosas na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), tuberculose (TB) e gripe (Pina, 2015). Anualmente mais de 1 milhão de portugueses adoecem com gripe, pneumonias, agudizações infecciosas de DPOC e tuberculose (Araújo, 2015a).

2.2.1. PNEUMONIA

Em 2013, 23,6% da população sofreu desta patologia, ou seja, Portugal foi o terceiro país da União Europeia (UE) com a taxa de incidência mais elevada (Pinto, 2013). Verificou-se que a incidência aumentava com a idade e é maior nos homens do que nas mulheres (Pinto, 2013).

Nos últimos anos, os internamentos por pneumonia aumentaram, o que se traduz num acréscimo do impacto desta doença ao nível da saúde pública (Froes, 2013). O aumento da esperança média de vida, associada à crescente prevalência das doenças crónicas, como DPOC são alguns dos principais fatores que justificam esta situação (Froes, 2013).

2.2.2. AGUDIZAÇÕES INFECCIOSAS DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA

Com o aumento da poluição atmosférica e das infecções respiratórias, a incidência e prevalência das agudizações infecciosas de DPOC têm vindo a aumentar (Rato, 2008).

2.2.3. TUBERCULOSE

A TB tem vindo a diminuir de forma consistente em Portugal. Em 2014 foram registados 18,7 casos novos por 100 mil habitantes, ou seja, Portugal pela primeira vez

apresentou níveis de incidência de TB inferiores ao valor do limiar de baixa incidência definido internacionalmente, que corresponde a 20 novos casos por 100 mil habitantes (WorldHealthOrganization, 2015).

2.3. INFEÇÕES E DOENÇAS RESPIRATÓRIAS EM PORTUGAL – MORTALIDADE E MORBILIDADE

Devido ao aumento da esperança média de vida e aos efeitos do tabagismo a nível respiratório, Portugal tem vindo a confrontar-se nos últimos anos com um aumento substancial das doenças respiratórias crónicas que impõem uma elevada carga no sistema de saúde quer a nível da mortalidade e morbilidade mas também a nível económico (Bárbara et al., 2014).

A mortalidade global por doenças respiratórias tem vindo a aumentar de forma consistente nos últimos 20 anos, sendo a terceira principal causa de morte a seguir às doenças do aparelho circulatório e às doenças oncológicas. É notório o aumento da mortalidade respiratória a partir da década de noventa, contrastando com a tendência inversa observada nas doenças do aparelho circulatório (Figura 1).

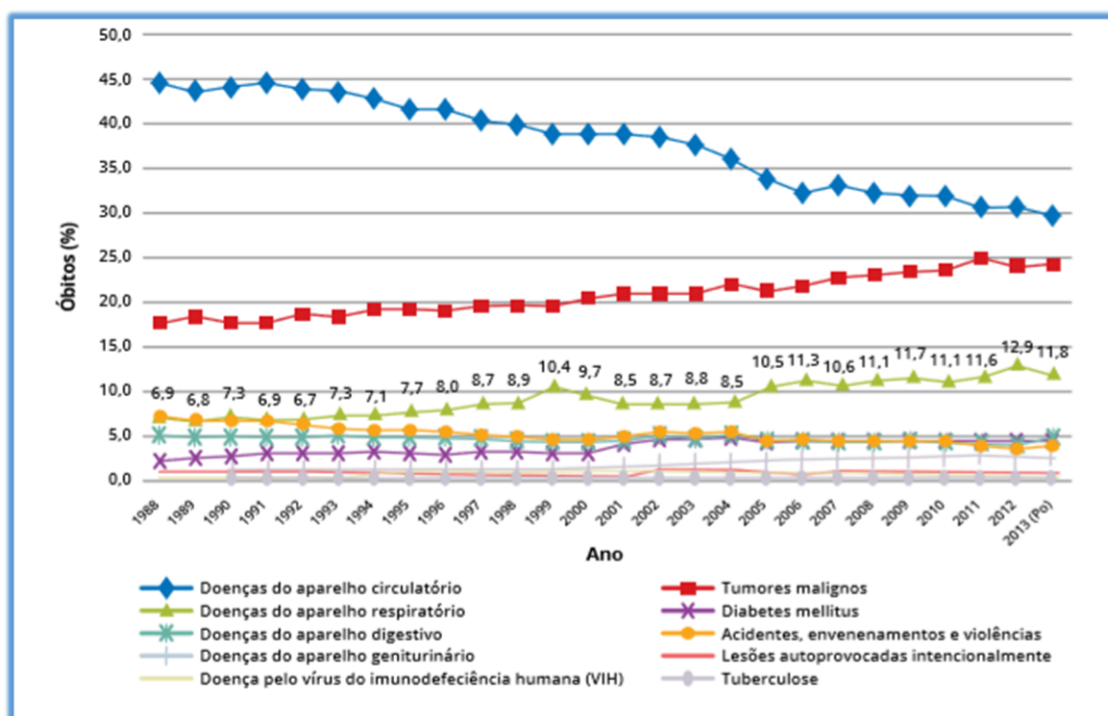


Figura 1: Principais causas de morte em Portugal (Bárbara et al., 2014))

No ano passado, da globalidade dos internamentos de causa respiratória (com exclusão das neoplasias respiratórias e dos internamentos por síndrome de apneia do sono), 65,3% corresponderam a internamentos por pneumonias (bacterianas ou virais), 13,5% por DPOC e 5,7% por FQ. Em 2011 ocorreram 2006 internamentos por TB (Bárbara et al., 2014).

2.3.1. PNEUMONIA

A análise dos indicadores de mortalidade relativos às pneumonias em Portugal Continental, apesar de demonstrar um aumento da taxa bruta de mortalidade, evidencia uma redução na taxa padronizada de mortalidade abaixo dos 65 anos, permitindo até mesmo, destacar ganhos em saúde decorrentes da diminuição do número de anos potenciais de vida perdidos, de 2012 face a 2008 (Tabela 2).

Tabela 2: Indicadores de mortalidade relativos a pneumonias em Portugal Continental (2008 a 2012), adaptado de (Bárbara et al., 2014)

Pneumonias					
	2008	2009	2010	2011	2012
Taxa bruta de mortalidade	47,1	47,5	46	50,3	63,5
Taxa de mortalidade padronizada	25,5	25,3	23,5	24,2	29,2
Taxa de mortalidade padronizada <65 anos	n.d.	3,4	2,6	2,7	2,5
Taxa de mortalidade padronizada ≥65 anos	n.d.	202,4	192,9	198,5	245,4
Taxa de anos potenciais de vida perdidos	63,5	73,9	53,1	56,4	50,3
Anos potenciais de vida perdidos	5.609	6.514	4.673	4.875	4.315

Legenda: n.d.: Dados não disponíveis; Taxas por 100.000 habitantes

2.3.2 DPOC

É importante falar nesta patologia porque é um fator de risco maior para o desenvolvimento de infeções do trato respiratório. Estima-se que em Portugal existam cerca de 800 mil doentes com DPOC, sendo previsível o aumento da sua prevalência e mortalidade nas próximas décadas, como até aqui se tem constatado (Tabela 3) (Rato, 2008).

Tabela 3: Indicadores de mortalidade relativa à DPOC em Portugal Continental (2008 a 2012), adaptado de (Bárbara et al., 2014)

DPOC					
	2008	2009	2010	2011	2012
Taxa bruta de mortalidade	6,5	6,7	6,8	6,8	7,6
Taxa de mortalidade padronizada	3,7	3,6	3,6	3,4	3,7
Taxa de mortalidade padronizada <65 anos	n.d.	0,4	0,5	0,5	0,5
Taxa de mortalidade padronizada ≥65 anos	n.d.	29,1	28,2	26,8	29,5
Taxas de anos potenciais de vida perdidos	11,8	8,2	10,5	10,2	9,4
Anos potenciais de vida perdidos	1.043	725	925	885	808

Legenda: n.d.: dados não disponíveis. Taxas: por 100.000 habitantes

2.3.3. FIBROSE QUÍSTICA

A Fibrose Quística (FQ) constitui um fator de risco para o desenvolvimento de infeções respiratórias, sendo por isso pertinente abordar esta patologia. As exacerbações infecciosas decorrentes das alterações fisiopatológicas características da FQ são difíceis de tratar, uma vez que, os doentes são sujeitos a longos períodos de antibioterapia não só para tratamento mas também como profilaxia (Hoffman & Ramsey, 2013). Em 2012, foram registados 5 óbitos em Portugal entre os 15 e os 39 anos, (Bárbara et al., 2014).

2.3.4. TUBERCULOSE

A mortalidade por TB é um problema grave que Portugal enfrenta mas os indicadores de mortalidade têm descido nos últimos anos (Bárbara et al., 2014), como se pode ver na tabela 4.

Tabela 4: Indicadores de mortalidade relativos à tuberculose, Portugal Continental (2009 a 2012), adaptado de (Bárbara et al., 2014)

Tuberculose				
	2009	2010	2011	2012
Taxa bruta de mortalidade	2,4	2	2	2
Taxa de mortalidade padronizada	1,6	1,2	1,3	1,2
Taxa de mortalidade padronizada <65 anos	0,7	0,5	0,6	0,6
Taxa de mortalidade padronizada ≥65 anos	8,6	7,1	6,7	6,2
Taxas de anos potenciais de vida perdidos	14,4	11,3	13	13
Anos potenciais de vida perdidos	1.268	993	1.123	1.120

Legenda: Taxas: por 100.000 habitantes

2.4. INFEÇÕES E DOENÇAS RESPIRATÓRIAS NA EUROPA E PORTUGAL – ANÁLISE COMPARATIVA

A análise da evolução comparada da taxa padronizada de mortalidade por doenças do aparelho respiratório em Portugal e na UE, entre 2008 e 2012, demonstra que Portugal apresenta uma elevada taxa de mortalidade respiratória, a segunda maior, a seguir ao Reino Unido (Figura 2).

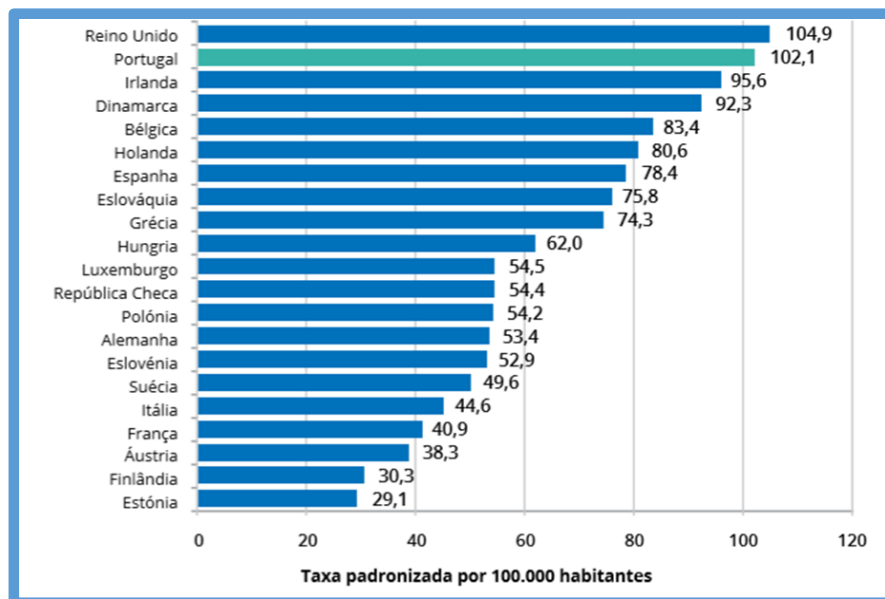


Figura 2: Taxa padronizada de mortalidade por doenças respiratórias em Portugal e países da U.E. (2012 ou ano mais recente, adaptado de (Bárbara et al., 2014).

Notas: As taxas de mortalidade padronizada apresentadas para França e Grécia têm como ano de referência 2011. As taxas de mortalidade padronizada apresentadas para Bélgica, Irlanda, Itália, Eslovénia, Eslováquia e Reino Unido têm como ano de referência 2010.

2.4.1. PNEUMONIA

As pneumonias em Portugal constituem um sério problema. Em 2012, Portugal era o país da UE que apresentava a maior taxa de mortalidade por pneumonia (Figura 3), mas no relatório do Observatório Nacional das Doenças Respiratórias, referente ao ano 2013, consta que a mortalidade média por pneumonia no Reino Unido e na Eslováquia passou a ser superior (Maia, 2015).

Os dados revelados pela Direção Geral da Saúde (DGS), referentes a 2013, revelam que Portugal registou mais de 41 mil internamentos por pneumonia e, 26,6

mortes por 100 mil habitantes, ou seja, o dobro da mortalidade, em relação à média europeia, que é 13 por 100 mil habitantes.

Nos últimos 10 anos os óbitos aumentaram 16,7% (Maia, 2015). A emergência das resistências aos antibióticos, o envelhecimento da população e as hospitalizações tardias são as causas mais apontadas para esta situação (Araújo, 2015a).

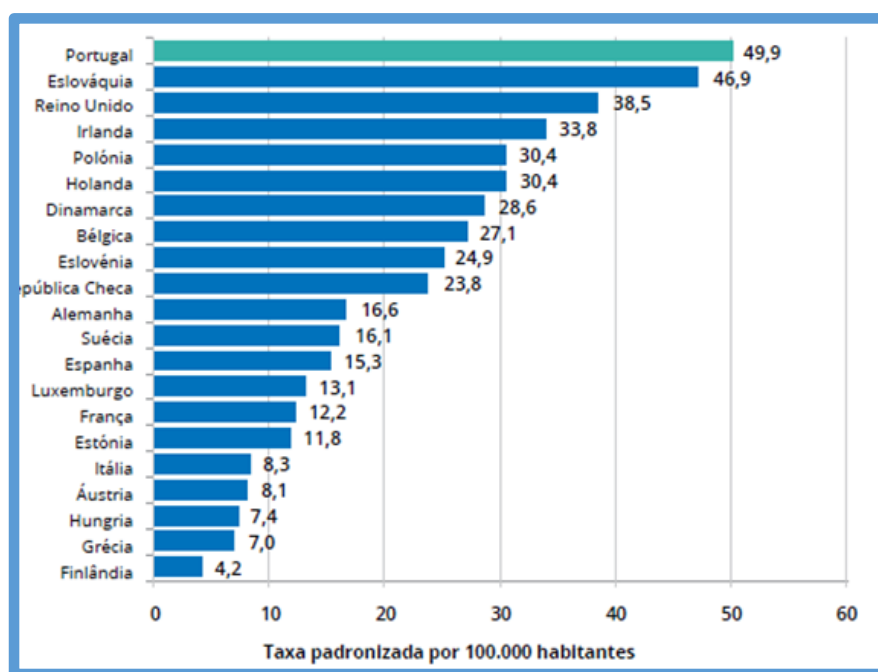


Figura 3: Taxa padronizada de mortalidade por pneumonia (por 100.000 habitantes) em Portugal e países da U.E. (2012 ou ano mais recente), adaptado de (Bárbara et al., 2014)

Nota: As taxas de mortalidade padronizada apresentadas para França e Grécia têm como ano de referência 2011. As taxas de mortalidade padronizada apresentadas para Bélgica, Irlanda, Itália, Eslovénia, Eslováquia e Reino Unido têm como ano de referência 2010.

2.4.2. DPOC

A DPOC tem sido reconhecida como uma das principais causas de morbilidade e de mortalidade na Europa. Há 300.000 mortes na Europa a cada ano, o equivalente à mortalidade provocada por 3 bombas de Hiroshima (ERS & ELF, 2013). Contudo, a análise da evolução comparada da taxa padronizada de mortalidade por DPOC (/100.000) em Portugal e na UE, entre 2008 e 2012, demonstra que Portugal ainda apresenta valores inferiores à média da EU (Figura 4).

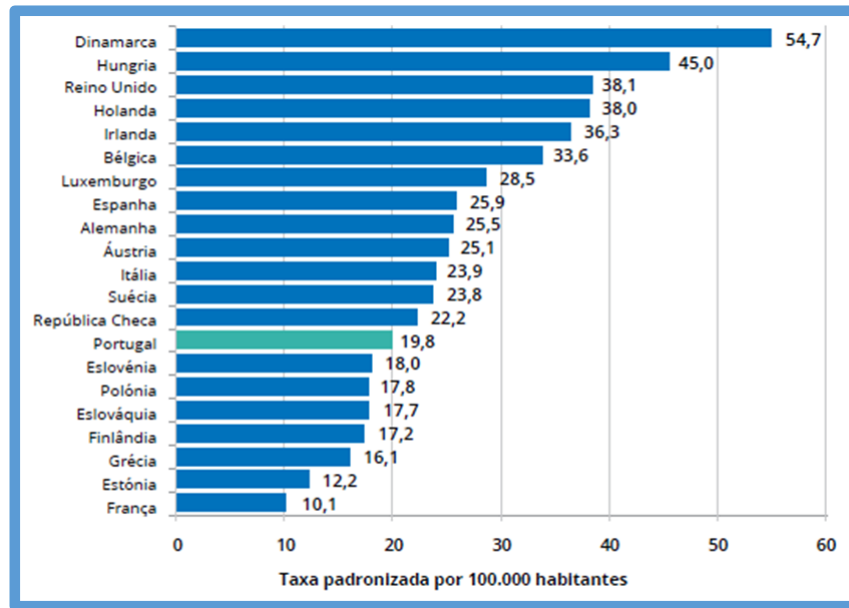


Figura 4: Taxa padronizada de mortalidade por DPOC, Portugal e países da U.E. (2012 ou ano mais recente), adaptado de (Bárbara et al., 2014)

Nota: As taxas de mortalidade padronizada apresentadas para França e Grécia têm como ano de referência 2011. As taxas de mortalidade padronizada apresentadas para Bélgica, Irlanda, Itália, Eslovénia, Eslováquia e Reino Unido têm como ano de referência 2010.

Com o aumento da esperança média de vida e a maior probabilidade de exposição prolongada aos fatores de risco para o desenvolvimento de DPOC espera-se que o seu impacto aumente nas próximas décadas (Bárbara et al., 2014)

2.4.3. FIBROSE QUÍSTICA

A FQ é uma patologia que afeta maioritariamente a população caucasiana (ANFQ, 2015). Na Tabela 5 está presente a taxa de incidência de vários países da Europa. Portugal apresenta uma taxa de incidência de 1 por 3000 indivíduos. (Tabela 5).

Tabela 5: Incidência da Fibrose Quística na Europa, adaptado de (Salvatore et al., 2011)

País	Incidência
Polónia	1:6000
França	1:4600
Itália	1:4238
Espanha	1:3500
Portugal	1:3000
UK	1:2415
Escócia	1:1984
Irlanda	1:353

Se a taxa de incidência é maior, pressupõe-se que a taxa de mortalidade associada às exacerbações infecciosas seja igualmente superior.

2.4.4. TUBERCULOSE

Em 2013, a taxa de mortalidade por TB em Portugal foi 2 por 100 mil habitantes (PORDATA, 2015). Segundo o último relatório da OMS, publicado em 2015, esta diminuiu 47% a nível mundial, desde 1990.

CAPÍTULO 3: CLASSIFICAÇÃO DAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

3.1. IDSA

A *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), sociedade que representa médicos, cientistas e outros profissionais de saúde especializados em doenças infecciosas, criou uma classificação (Tabela 6) para as doenças infecciosas do trato respiratório inferior e superior do aparelho respiratório (IDSA, 2007).

Tabela 6: Classificação IDSA para as doenças do trato respiratório superior e inferior, adaptado de (IDSA, 2007)

CLASSIFICAÇÃO IDSA
TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E INFERIOR
Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC)
Pneumonia Adquirida no Hospital (PAH) e Pneumonia Associada ao Ventilador (PAV)
Rinosinusite
Faringite Estreptocócica
Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) em bebés e crianças

3.2. SOCIEDADE PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

Segundo a Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) (Tabela 7) as patologias respiratórias dividem-se em:

Tabela 7: Classificação das patologias respiratórias, adaptado de (SPP, 2015)

Sociedade Portuguesa de Pneumologia
PATOLOGIAS RESPIRATÓRIAS
Asma
Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
Tuberculose
Pneumonia
Cancro do Pulmão
Tabagismo

CAPÍTULO 4: FATORES DE RISCO DAS INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS

O tabagismo, a poluição, a exposição profissional a poluentes atmosféricos, as condições alérgicas e as doenças do sistema imunitário estão entre os principais fatores de risco para o aparecimento e desenvolvimento de infecções respiratórias (PortaldSaúde, 2010).

4.1. FATORES DO HOSPEDEIRO

4.1.1. PNEUMONIA

Os fatores de risco para a aquisição de uma pneumonia são diversos (Tabela 8) mas os principais são: a idade e a presença de doenças crônicas e imunossupressoras. Existem dois grupos etários em que a possibilidade de vir a contrair a doença é maior, que são o das crianças com idade igual ou inferior a 2 anos, ou então o das pessoas com idade igual ou superior a 65 anos (MayoClinic, 2015), pois os mecanismos de defesa ainda estão imaturos ou então debilitados.

Tabela 8: Fatores de risco da pneumonia, adaptado de (Mosenifar, 2015a) (Carstensen, Pershagen, & Eklund, 1987) (Torres, El-Ebiary, Riquelme, Ruiz, & Celis, 1999)

Pneumonia Bacteriana	Pneumonia Viral	Pneumonia Fúngica
Idade	Idade	Atividades ligadas à agricultura
Doenças crônicas	Doenças imunossupressoras	Doenças e tratamentos imunossupressores
Tabaco		Predisposição genética
Hospitalizações recentes		Pós-esplenectomia
Sistema imunitário debilitado		

4.1.2. EXACERBAÇÕES INFECCIOSAS NA DPOC E NA FQ

As exacerbações infecciosas na DPOC e na FQ tendem a ocorrer com mais frequência quando há inalação de poluentes que possam provocar irritação ou inflamação dos pulmões e/ou, quando existe a presença de doenças respiratórias crônicas (Mosenifar, 2015a) (Marques, 2015) (Crothers et al., 2006).

4.1.3. TUBERCULOSE

O principal fator de risco para a aquisição da TB é ser portador de HIV, mas existem outros fatores que são predisponentes à doença, tais como os que estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9: Fatores de risco da TB (Brassard, 2011) (Pasternak, 2009) (Keane et al., 2001) (Leung et al., 2007) (Slama et al., 2007)

Tuberculose
Idade inferior a 5 anos
Sistema imunitário debilitado
Comorbilidades imunossupressoras
Alcoolismo
Diabetes Mellitus
Tabaco
Baixo Peso corporal
Antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)

4.2. FATORES DE RISCO AMBIENTAIS

As alterações climáticas são uma realidade que tende a piorar e por isso constituem uma grande ameaça para a saúde respiratória, uma vez que, agravam ou promovem as doenças respiratórias e/ou a exposição a fatores de risco. Estas alterações aumentam a quantidade de pólen e alérgenos produzidos pelas plantas, a proliferação de esporos de fungos e a concentração de ozono ao nível do solo (Araújo, 2015b).

A poluição do ar é um problema de saúde ambiental nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que a poluição ambiental esteja associada a 14% das mortes por DPOC ou a infeções agudas do trato respiratório inferior (WHO, 2015).

Estima-se que a poluição do ar nas cidades e nas zonas rurais provocou 3,7 milhões de mortes prematuras a nível mundial em 2012. A mortalidade deve-se à exposição a pequenas partículas com 10 μ m que causam patologias não só a nível respiratório e cardiovascular, mas também oncológico. No entanto, existem vários estudos que demonstram que o ambiente no interior das nossas casas pode ser tanto ou

mais prejudicial para a saúde do que a poluição atmosférica, uma vez que se encontram substâncias químicas voláteis como o formaldeído que é altamente tóxico e cancerígeno. Este elemento é utilizado nos materiais de construção, no fabrico dos móveis, vidros, espelhos, roupas e até mesmo no papel higiénico. Nas zonas urbanas, cerca de 90% do tempo passa-se no interior dos edifícios e desse tempo, em média, 12 a 13 horas por dia são passadas nas nossas habitações. Por estas razões, as pessoas que passam maiores períodos de tempo em casa (idosos, doentes crónicos e crianças), estão mais propensas a sofrer de doenças respiratórias (Araújo, 2015b) (WHO, 2015).

CAPÍTULO 5: INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS POR MICRORGANISMOS RESISTENTES

Nos Estados Unidos da América (EUA), as infeções agudas das vias respiratórias inferiores causam mais doenças e mortes do que qualquer outra infeção (Mizgerd, 2008). De facto, as infeções respiratórias começam a ter uma dimensão mundial equiparável ao HIV, à malária, ao cancro ou aos ataques cardíacos (Mizgerd, 2008).

A prevalência de vários microrganismos e a epidemiologia distinta entre países e regiões torna difícil a sua discussão a nível mundial. As infeções respiratórias por microrganismos resistentes que serão abordadas são: a pneumonia, as exacerbações infecciosas na DPOC e na FQ e a TB.

5.1. PNEUMONIA

A pneumonia consiste, essencialmente, numa inflamação do parênquima pulmonar, que é a parte mais distal do pulmão, onde se dão as trocas gasosas, essenciais para a manutenção da vida (Pires, 2015). Trata-se de uma doença com consequências graves para o doente e elevados custos para a sociedade. Pode ocorrer em todas as idades mas os jovens e os idosos são os mais afectados.

Nos EUA surgem mais de três milhões de casos anualmente e em Portugal, verificaram-se, entre 2000 e 2009, 294.027 internamentos de adultos por pneumonia. Os últimos dados publicados no nosso país revelam uma taxa de letalidade intra-hospitalar nos adultos internados de 17,3% (Bárbara et al., 2014).

As pneumonias podem ser de origem bacteriana, viral ou fúngica.

5.1.1. PNEUMONIA BACTERIANA

A pneumonia bacteriana é causada por uma infeção bacteriana no parênquima pulmonar e pode apresentar-se como um processo de doença primária ou como consequência de um sistema imunitário debilitado. Uma revisão histórica da pandemia pelo vírus influenza no período entre 1918 e 1919 sugere que a maioria das mortes não foram um efeito direto do vírus da gripe mas sim de uma coinfeção bacteriana (Brundage & Shanks, 2008).

Segundo a IDSA, as pneumonias bacterianas, como acima citado, dividem-se em: PAC, PAH, PAV e PAC em crianças e lactentes. Neste trabalho, serão abordadas somente a PAC e a PAH.

A PAC é definida como uma pneumonia que se desenvolve no ambulatório ou no prazo de 48 horas após internamento. É uma das doenças infecciosas mais comuns e é adquirida através da inalação ou aspiração de microrganismos patogênicos mas também pode resultar de um processo patológico secundário cujo foco seja distante como uma infecção do trato urinário por *Escherichia coli* ou uma bacteremia. É mais prevalente nos meses de inverno e em climas mais frios, uma vez que, resulta maioritariamente de casos de gripe (Santos, 2014) (Kamangar, 2015).

A PAH é definida como uma pneumonia que se desenvolve, pelo menos, 48 horas após admissão hospitalar. A exposição a microrganismos multirresistentes e a bactérias de Gram-negativo é superior nas instalações hospitalares por isso as infecções respiratórias resultantes são as mais difíceis de gerir e de tratar (Anand & Kollef, 2009) (Gaynes & Edwards, 2005).

5.1.2. PNEUMONIA VIRAL

A pneumonia viral corresponde a uma infecção do parênquima pulmonar causada por um vírus. A sua incidência aumentou durante a última década, o que reflete não só a melhoria das técnicas de diagnóstico mas também a realidade do panorama da saúde pública. O número crescente de patologias imunossupressoras é a principal causa para o aumento das infecções virais, que são em parte, resultado do aumento da esperança média de vida e dos estilos de vida adoptados (Mosenifar, 2015b).

Dependendo da virulência do microrganismo, da idade e da presença de comorbilidades, a pneumonia viral pode ir de uma doença autolimitada a uma patologia com risco de morte (Mosenifar, 2015b).

5.1.3. PNEUMONIA FÚNGICA

A pneumonia fúngica resulta de uma infecção fúngica no parênquima pulmonar. O uso crescente de agentes imunossupressores, antibióticos de largo espectro, citostáticos e a emergência da resistência aos azóis levou a que o número de pneumonias fúngicas aumentasse nos últimos anos (Zumla et al, 2014).

Os fungos podem colonizar diversos locais do organismo sem gerar sintomatologia patológica mas também podem ser responsáveis por quadros clínicos muito graves. O prognóstico do indivíduo está dependente da gravidade da pneumonia mas também do sistema imunitário do indivíduo (Lamoth & Alexander, 2014) (Restrepo, 2013).

5.2. EXACERBAÇÕES INFECIOSAS NA DPOC

A DPOC é uma doença respiratória que se encontra subdiagnosticada em todos os estádios, verificando-se que muitos doentes não procuram o médico até terem perdido cerca de 50% da capacidade respiratória (SPP, 2013). Esta patologia é responsável pela diminuição do calibre das vias aéreas respiratórias e, pela destruição do tecido pulmonar. Como resultado ocorre uma progressiva deterioração fisiológica e o aumento da inflamação das vias aéreas, o que promove as exacerbações infecciosas. Segundo a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), as exacerbações infecciosas correspondem a eventos no curso natural da doença caracterizados por mudanças no padrão base da dispneia, tosse e expectoração que vão para além das variações diárias habituais. Estas estão associadas a admissões hospitalares frequentes, à diminuição da qualidade de vida e a elevadas taxas de mortalidade (Gold, 2015) (Wedzicha & Donaldson, 2003).

A mortalidade ligada à DPOC tem vindo a aumentar sendo de esperar que se torne a terceira maior causa de morte em todo o mundo, por volta de 2020 (Rato, 2008).

5.3. EXACERBAÇÕES INFECIOSAS NA FQ

A FQ é uma doença genética e hereditária, que resulta do mau funcionamento das glândulas exócrinas de secreção externa. É a nível dos pulmões e dos intestinos que a doença se manifesta com mais frequência. A maioria dos sintomas respiratórios são provocados pela obstrução dos brônquios com muco mais espesso e viscoso que tem dificuldade em ser removido e, por isso, interfere com as trocas gasosas e com a remoção das bactérias que vão infectar os pulmões. Consequentemente, surgem as exacerbações infecciosas, que associadas ao processo inflamatório inerente à condição promovem o

aparecimento de infeções crónicas bacterianas no final da adolescência. Por essa razão, ao longo da vida os doentes são sujeitos a repetidos ciclos de antibioterapia não só para controlar os sintomas associados às exacerbações, mas também como parte integrante do processo de gestão da doença. Como resultado, as bactérias adquirem mecanismos e genes de resistência que também poderão ser transmitidos a outros indivíduos, contribuindo assim para a disseminação de bactérias multirresistentes (Smyth, 2005).

5.4. TUBERCULOSE

A TB é uma doença infecto-contagiosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. Os pulmões são o local mais comum para o desenvolvimento da bactéria (85%), no entanto, a TB extrapulmonar também pode ocorrer em 10% a 42% dos casos, situação que depende do grupo étnico, idade, presença ou ausência de outra doença, do genótipo da estirpe do agente patogénico e do estado do sistema imunitário do indivíduo (Silva, 2015).

A TB tem vindo a diminuir em Portugal (Diniz & Duarte, 2014) mas estão a aumentar os casos que preocupam mais os profissionais de saúde e em que o seu diagnóstico é mais difícil, a TB extrapulmonar, e as situações em que os doentes não respondem à antibioterapia, a MDR-TB e a XDR-TB.

CAPÍTULO 6. MICRORGANISMOS RESISTENTES

6.1. PNEUMONIA

A pneumonia pode ser causada por inúmeros agentes patogénicos mas na maioria dos casos é provocada por um número limitado de microrganismos (Forgie & Marrie, 2009) (Mandell et al., 2007) (CDC, 2015) (Restrepo, 2009). As bactérias resistentes têm vindo a aumentar e podem ser divididas em *multidrug-resistant* (MDR) que corresponde às bactérias que são resistentes a três ou mais classes de antibióticos, *extensively drug-resistant* (XDR) que são as bactérias que não só são resistentes a vários antibióticos mas também ameaçam ser a todos e *pandrug-resistant* (PDR) que são resistentes a todos os antibióticos (Magiorakos et al., 2011).

6.1.1. PNEUMONIA BACTERIANA

Existem 3 microrganismos responsáveis por aproximadamente 85% dos casos de PAC: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* (Dennis et al., 2001) mas em meio hospitalar as bactérias mais comumente responsáveis pela PAH são: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii* (Anand & Kollef, 2009) (Gaynes & Edwards, 2005).

S. pneumoniae: É uma bactéria anaeróbia facultativa e é sem dúvida a causa mais comum da pneumonia bacteriana típica. Por volta de 1970, este microrganismo era sensível a todos os antibióticos existentes, excepto à tetraciclina. Entretanto, as crianças com infeções virais graves começaram a ser tratadas, em meio hospitalar, profilaticamente com antibióticos e *S. pneumoniae* começou a desenvolver resistências contra a penicilina e outros antibióticos como as cefalosporinas, carbapenemes, macrólidos e fluoroquinolonas (Musher, 2015). É a principal causa de pneumonia e meningite bacteriana nos Estados Unidos da América (EUA). Existem por ano 1 200 000 infeções, resultando em 96 000 000 dólares de cuidados médicos e em 7000 mortes (CDC, 2015a).

H. influenzae: é um bacilo capnofílico fastidioso que pode ser encapsulado ou não. Hoje em dia as estirpes mais prevalentes são as não tipáveis ou seja sem cápsula. O encapsulado tipo B (HiB) é conhecido por ser particularmente patogénico, embora como

exista vacina para este subtipo, a prevalência de doenças graves por este microrganismo tem diminuído muito. A infecção por esta bactéria é mais comum em indivíduos com DPOC. Em muitos casos, o seu tratamento é empírico e existe pouca informação em relação aos seus mecanismos de resistência e epidemiologia, embora se saiba que algumas estirpes possam sofrer mutações durante o tratamento, causando infecções mais graves (Rennie & Ibrahim, 2005).

Moraxella catarrhalis: Este microrganismo era anteriormente considerado uma bactéria comensal do trato respiratório superior, no entanto, com o passar do tempo começou a ser responsável por diversas infecções respiratórias, nomeadamente resistentes, pois é produtora de β -lactamases (Shaikh, 2015).

As pneumonias por bactérias de Gram-negativo tendem a ocorrer mais frequentemente em indivíduos debilitados, imunodeprimidos, recentemente hospitalizados, ou residentes em instalações de cuidados de saúde continuados. As bactérias responsáveis podem ser:

P. aeruginosa: É um bacilo não fermentativo aeróbio e é muitas vezes caracterizado pelo seu odor frutado. Este microrganismo tem a capacidade de desenvolver rapidamente resistências face a múltiplas classes de antibióticos. Apesar da transmissão dos mecanismos de resistência constituir uma preocupação, o maior desafio é a rapidez com que a *P. aeruginosa* desenvolve resistências durante o processo terapêutico (Lister, 2009). As infecções causadas por esta bactéria são comuns ao nível dos cuidados de saúde, resultando em cerca de 51 000 mortes por ano nos EUA. Cerca de 6700 infecções são causadas por *P. aeruginosa* multirresistente, o que provoca 440 mortes (CDC, 2015a).

K. pneumoniae: Estas bactérias encontram-se cada vez mais presentes em ambiente hospitalar e são responsáveis por infecções muito difíceis de tratar, ou até mesmo impossíveis de curar. Anualmente, existem 9000 infecções por *Enterobacteriaceae* resistente aos carbapenemes (CRE) acabando por resultar em 600 mortes (CDC, 2015a). A *K. pneumoniae* é uma enterobactéria que pode levar a uma pneumonia lobar agressiva ou necrotizante. Os indivíduos que sofram de alcoolismo crónico, diabetes ou DPOC têm um risco acrescido em contrair uma pneumonia por este microrganismo. Esta é uma das bactérias mais comuns nas UCI e a maioria são produtoras de β -lactamases (Won et al., 2011). O aumento da resistência aos carbapenemes é responsável pela subida significativa

das taxas de morbidade e mortalidade (Won et al., 2011) pois as alternativas terapêuticas são muito poucas (Schwaber & Carmeli, 2008).

A. baumannii: É uma bactéria de Gram-negativo e é responsável por infecções sistêmicas ou pneumonias em doentes que se encontram com o sistema imunitário debilitado, estando muitas vezes associada à PAV. A gestão das infecções por *A.baumannii* multirresistente é um desafio para os médicos e para os microbiologistas, pois esta bactéria tem uma grande capacidade de sobrevivência em ambiente hospitalar e persiste nas superfícies durante muito tempo, o que leva ao aparecimento de vários surtos e frequentes infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS) (Fournier & Richet, 2006) (Jawad, 1996) Existem anualmente 7300 infecções por *Acinetobacter* multirresistente aos antibióticos, o que provoca cerca de 500 mortes nos EUA (CDC, 2015a).

Devido ao aumento das bactérias multirresistentes, não só em meio hospitalar, mas também na comunidade, há uma necessidade urgente em aplicar medidas de controlo de infeção para prevenir a disseminação das estirpes resistentes, e para atrasar o aumento dos mecanismos de resistência (Manchanda, 2010).

6.1.2. PNEUMONIA VIRAL

A causa mais comum de pneumonia viral é o vírus Influenza, mas existem outros microrganismos responsáveis como o vírus Sincicial respiratório (VRS) e o vírus Parainfluenza que afetam mais os lactentes e as crianças (Mosenifar, 2015b).

Os vírus são responsáveis pela maioria das pneumonias infantis. Existem estudos que demonstram que os vírus são a segunda causa mais comum (15-50 %) de casos de PAC (Korppi, 2008) (Jennings et al., 2008) (Johansson, 2010) (Templeton et al., 2005).

O vírus Influenza, mais concretamente o tipo A e B são responsáveis por mais de 50% das PAC virais nos adultos, enquanto o VRS e o Parainfluenza por 2 a 3 % (Jennings et al., 2008) (Johansson, 2010) (Templeton et al., 2005) (Johnstone, 2008).

A resistência antiviral do vírus Influenza tem aumentado substancialmente nos últimos anos, não só porque se desenvolve ao longo do tratamento mas também na ausência de terapêutica. A prova disso é a disseminação da resistência à amantidina desde 2003 (H3N2), ao oseltamivir (H1N1) desde 2007 e, mais uma vez, mas a nível pandémico, à amantidina desde 2009 (H1N1). Estes surtos são exemplificativos da

imprevisibilidade do vírus Influenza e dos desafios crescentes da gestão e controlo de infeções, até porque as opções terapêuticas são mínimas (Hayden & de Jong, 2011).

6.1.3. PNEUMONIA FÚNGICA

Os fungos mais frequentemente associados a esta patologia são: *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitis*, *Candida spp* e *Aspergillus spp*, sendo que os dois últimos são oportunistas e estão associados a um pior prognóstico devido à resistência que apresentam aos tratamentos sugeridos, e às condições do sistema imunitário do indivíduo (MSD, 2009) (Mandanas, 2014) (Gulshan & Moye-Rowley, 2007).

A candidíase é uma infeção fúngica causada por leveduras do género *Candida*. Existem mais de 20 espécies de leveduras que podem provocar infeções em humanos, no entanto, a mais comum é a *Candida albicans*. Estas residem normalmente na pele e nas mucosas dos humanos sem causar infeção, no entanto, quando há um desequilíbrio, quer ao nível do sistema imunitário do indivíduo, quer ao nível da reprodução do microrganismo, causam sintomatologia patológica. A Candidíase é a quarta causa mais comum de infeções sistémicas associadas aos cuidados de saúde nos EUA, existindo anualmente cerca de 46000 infeções, sendo que 3400 são resistentes ao Fluconazol e 240 resultam em morte (CDC, 2015a).

A aspergilose é causada pelo fungo *Aspergillus*, que está presente no ar ou em vegetação em decomposição. A população está regularmente exposta a este microrganismo, no entanto, apenas as pessoas com o sistema imunitário deprimido é que desenvolvem sintomatologia patológica e, raramente pneumonia (Jatin, 2013). A emergência das resistências deste fungo à medicação existente tem preocupado a comunidade médica e científica.

6.1.4. EXACERBAÇÕES INFECIOSAS NA DPOC

A etiologia das exacerbações é variada e em cerca de um terço não se consegue descobrir, no entanto, as causas mais comuns para o seu aparecimento são as infeções da árvore traqueobrônquica e a poluição atmosférica (Rato, 2008).

Os agentes infecciosos nas exacerbações de DPOC podem ser virais ou bacterianos. Mais de metade das exacerbações infecciosas da DPOC são de origem

bacteriana, sendo consensual em vários estudos e publicações recentes que as bactérias mais comumente implicadas são *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* (Rato, 2008).

Além das referidas, também o *Mycoplasma pneumoniae* e a *Chlamydia pneumoniae* e por vezes alguns vírus como o VSR, têm sido identificados como desencadeantes de algumas exacerbações (Rato, 2008).

6.1.5. EXACERBAÇÕES INFECCIOSAS NA FQ

As exacerbações infecciosas na FQ são causadas por diversos microrganismos mas dependendo da idade dos indivíduos existem certas bactérias que são mais vulgarmente associadas ao seu aparecimento. Nos indivíduos mais novos as primeiras exacerbações costumam ser causadas por *S. aureus* e *H. influenzae*. Com o passar da idade mais de 80% dos indivíduos começam a ser infetados com *P. aeruginosa*, sendo por isso considerada a bactéria mais importante na FQ. Esta bactéria tem a capacidade em formar biofilmes, o que constitui um grande entrave ao sucesso terapêutico (Sequeiros & Jarad, 2013).

As bactérias mais frequentemente isoladas nas secreções brônquicas na FQ são: *MRSA*, *P. aeruginosa* e *Complexo Burkholderia cepacia* (Chmiel & Davis, 2003). No entanto, existem outros microrganismos importantes tais como *Stenotrophomonas maltophilia* e *Achromobacter xylosoxidans* (Sequeiros & Jarad, 2013).

6.1.6. TUBERCULOSE

A OMS já reconheceu as duas situações clínicas distintas de TB resistente. A primeira, MDR-TB, não reage aos dois principais antibióticos de primeira linha, isoniazida e rifampicina, mas é suscetível aos de segunda linha, tais como cicloserina, etionamida e, a XDR-TB que já não reage a um dos três antibióticos de segunda linha.

A TB é uma das doenças infecciosas mais comuns e uma das causas mais frequentes de morte a nível mundial. Este fato deve-se aos mecanismos de resistência que a bactéria desenvolveu face aos medicamentos disponíveis, o que leva a que o processo de recuperação e cura seja mais complexo e dispendioso. Os principais fatores que levam à resistência são tratamento incompleto ou inadequado e falta de medicamentos

inovadores eficazes e seguros. No ano 2011, nos EUA, surgiram 10 528 casos de TB, no entanto, 1042 já eram provocados por XDR-TB (CDC, 2015).

CAPÍTULO 7: MICRORGANISMOS RESISTENTES

Em 2013, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) publicou um relatório com o top 18 dos microrganismos resistentes aos medicamentos nos EUA (Tabela 10). Os microrganismos foram divididos com base no nível de preocupação inerente aos próprios em urgentes, graves ou preocupantes. As categorias urgentes e graves correspondem aos microrganismos que requerem mais monitorização e ações de prevenção, ao passo que os preocupantes não necessitam de tanta atenção não podendo contudo ser esquecidos (CDC, 2015).

Tabela 10: Microrganismos resistentes (CDC, 2015)

Ameaças Urgentes	<i>Enterobacteriaceae</i> resistentes aos Carbapenemes (CRE)
Ameaças Graves	<i>Acinetobacter</i> Multirresistente
	<i>Enterobacteriaceae</i> produtoras de β -lactamases (ESBLs)
	<i>Candida</i> resistente ao Fluconazol
	<i>Enterococcus</i> resistentes à Vancomicina
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente
	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina (MRSA)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> multiresistente
Ameaças Preocupantes	<i>Streptococcus</i> do grupo B resistentes à Clindamicina
	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à vancomicina

Portugal tem apresentado genericamente taxas de resistência semelhantes à maioria dos países europeus relativamente à *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Pseudomonas*, no entanto, taxas mais elevadas no que toca a *S. aureus* e *Enterococcus* (Direção-Geral de Saúde, 2014).

8.1. *STAPHYLOCOCCUS AUREAUS*

Mapa da Europa colorido de acordo com a percentagem de casos de COVID-19 por país. A legenda indica:

- < 1%
- 1% a < 5%
- 5% a < 10%
- 10% a < 25%
- 25% a < 50%
- ≥ 50%

Países não visíveis:

- Liechtenstein
- Luxemburgo
- Malta

Outros países incluídos na legenda:

- Dados não reportados ou menos de 10 isolados (cinza)
- Não incluído (branco)

44

Contudo, em 2013 verificou-se uma melhoria, em termos relativos, deste parâmetro em 15% nos anos 2012 e 2013 e 13% em 2013 (Figura 6) mas mesmo assim continuamos longe da percentagem média de isolados de MRSA na Europa que é 17,8% (Direção-Geral de Saúde, 2014).

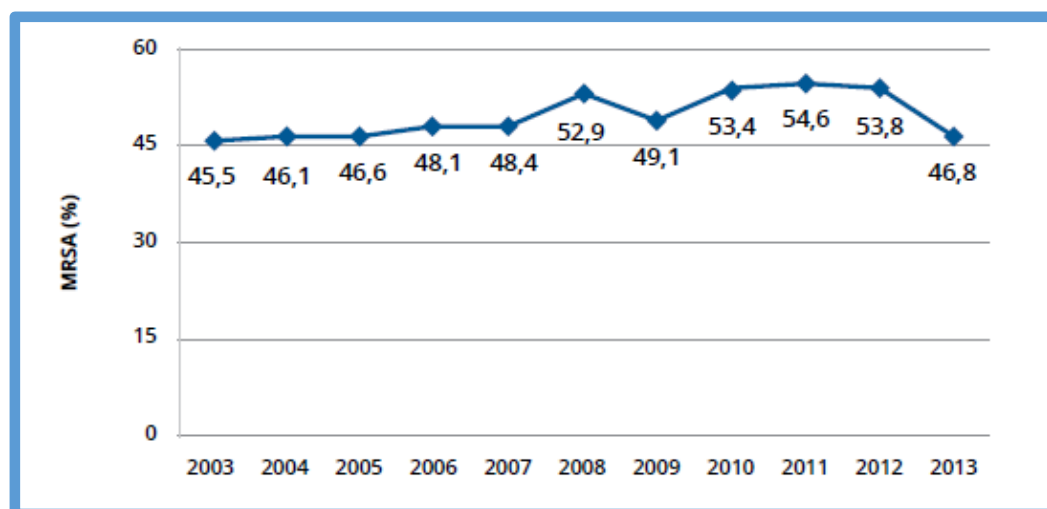


Figura 6: Percentagem de isolados de MRSA em Portugal, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)

8.2. *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

A resistência de *K. pneumoniae* às cefalosporinas de terceira geração é crescente e muito elevada, sobretudo no leste e sul da Europa, como se pode ver na Figura 7.

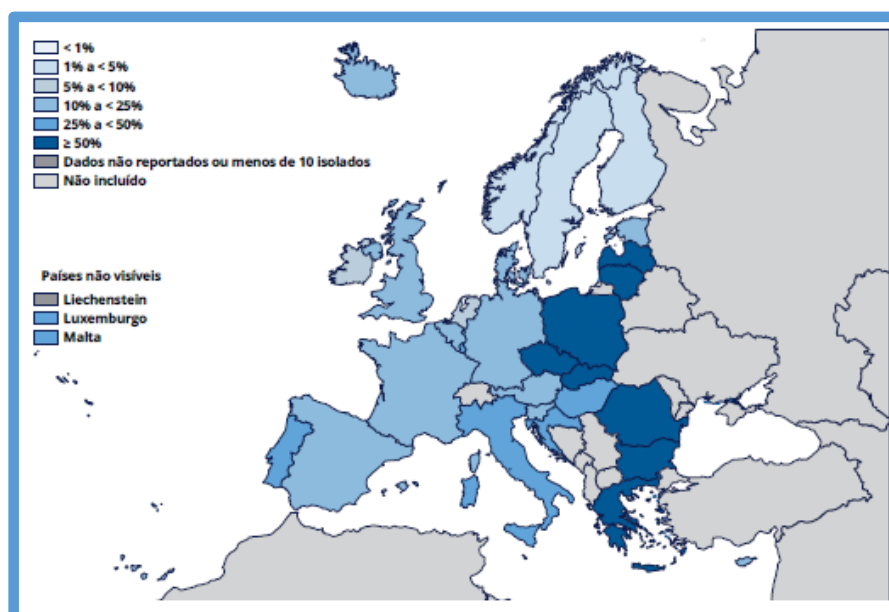


Figura 7: Percentagem de isolados invasivos de *K. pneumoniae* resistentes às cefalosporinas de 3ª geração na Europa, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)

Ao contrário da situação do *S. aureus*, a percentagem de isolados invasivos de *K. pneumoniae* multirresistentes e resistentes às cefalosporinas de 3ª geração continua a aumentar e muito rapidamente (Figura 8 e Figura 9).

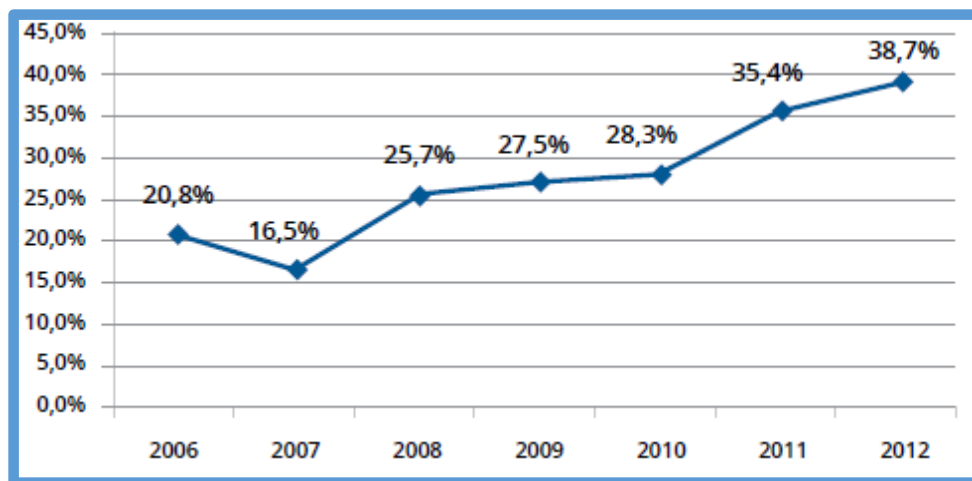


Figura 8: Taxa de resistência de *Klebsiella pneumoniae* às cefalosporinas de 3ª geração em Portugal, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)

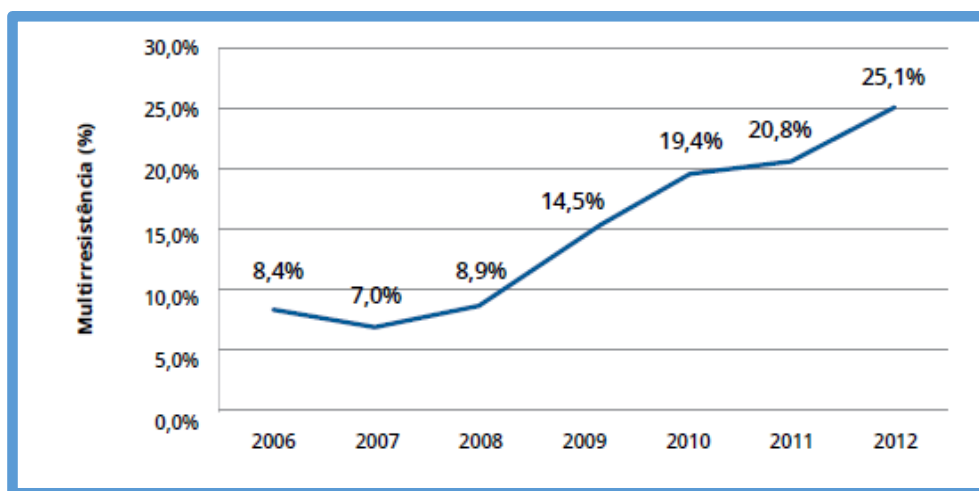


Figura 9: Taxa de *Klebsiella pneumoniae* multirresistente em Portugal, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)

Outro facto importante a salientar é a emergência de *K. pneumoniae* resistente aos carbapenemes. Num estudo realizado em 2012 a taxa de resistência desta bactéria foi de 6,7%, em meio hospitalar (Direção-Geral de Saúde, 2014).

8.3. *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Portugal apesar de não ter das taxas de resistência mais altas na Europa está numa posição intermédia, que é alarmante (Figura 10).

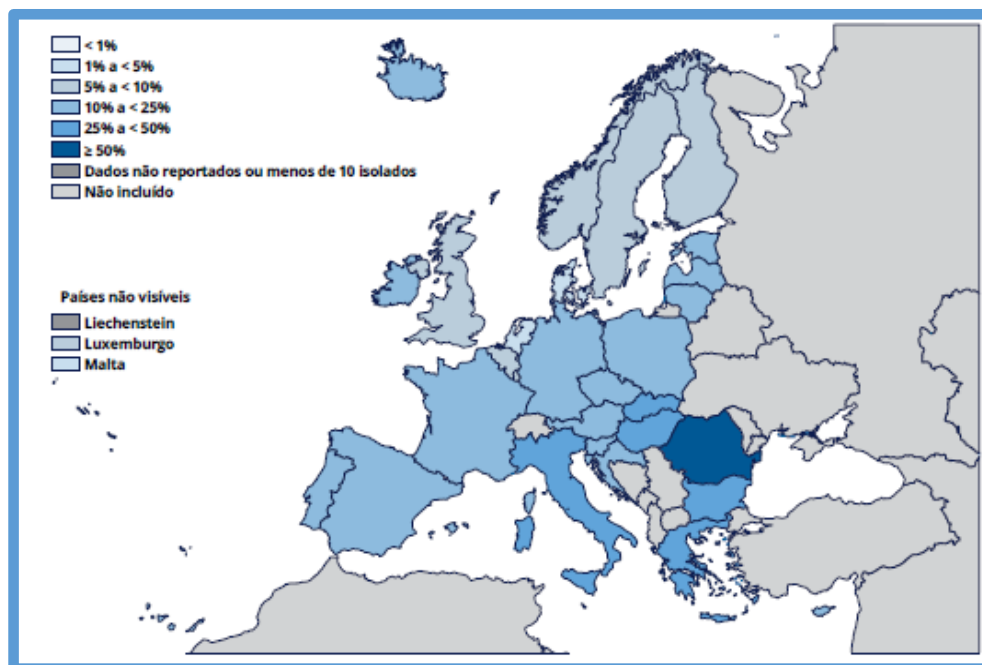


Figura 10: Percentagem de isolados invasivos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenemes na Europa em 2012, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)

A taxa de resistência de *P. aeruginosa* resistente a carbapenemes tem subido e prevê-se que continue a aumentar nos próximos anos, por analogia ao panorama dos anos anteriores (Tabela 11).

Tabela 11: Percentagem de isolados invasivos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenemes na Europa entre 2009 a 2012, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)

Anos	Taxa de Resistência (%)
2009	16
2010	16
2011	20
2012	20

8.4. ACINETOBACTER SPP

Portugal está entre os países com elevada taxa de *Acinetobacter spp* com resistência combinada a fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e carbapenemes, como se pode ver na Figura 11, Figura 12 e Figura 13.

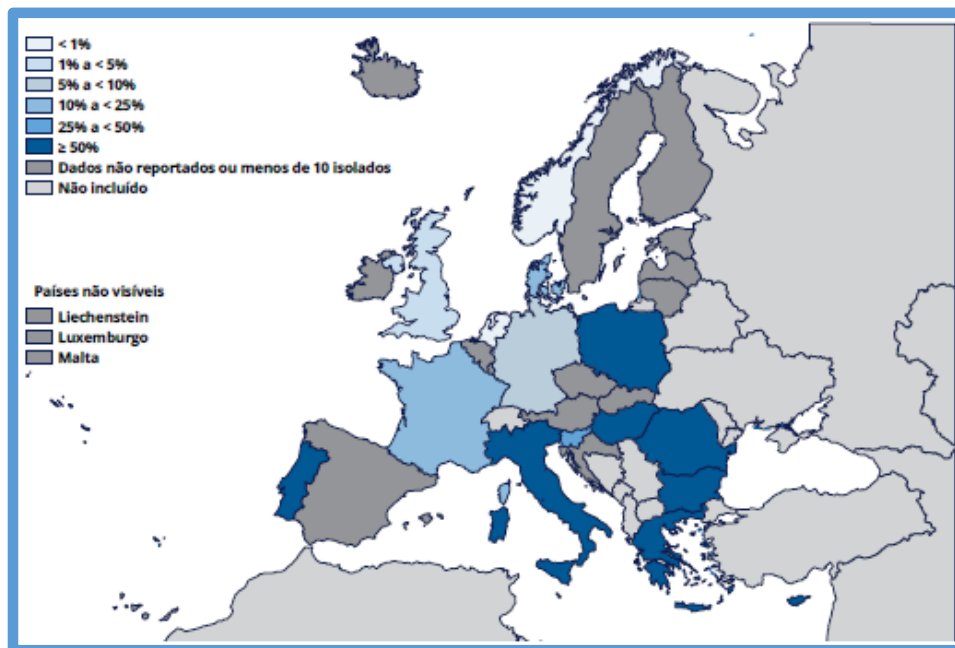


Figura 11: Percentagem de isolados invasivos de *Acinetobacter spp* resistentes a fluoroquinolonas na Europa em 2012, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)

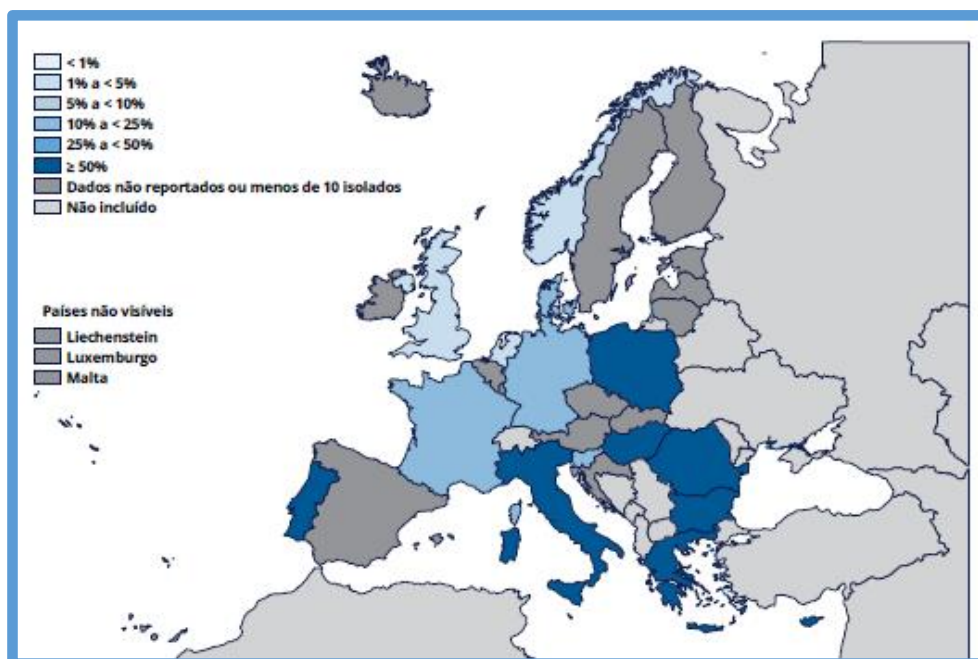


Figura 12: Percentagem de isolados invasivos de *Acinetobacter spp* resistentes a aminoglicosídeos na Europa em 2012, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)

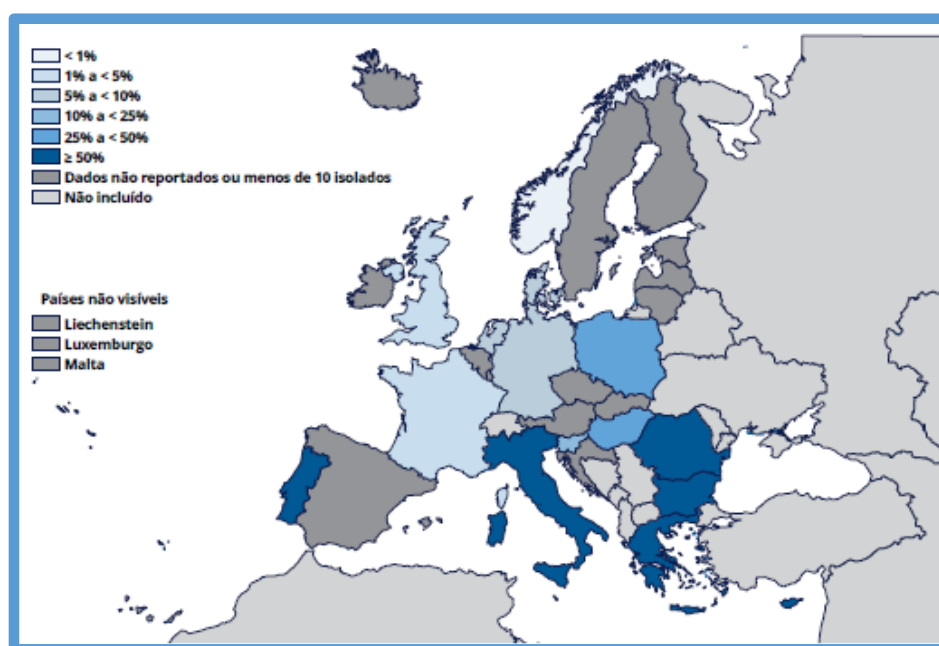


Figura 13: Percentagem de isolados invasivos de *Acinetobacter* spp resistentes a carbapenemes na Europa em 2012, adaptado de (Direção-Geral de Saúde, 2014)

Em suma, Portugal apresenta as mais elevadas taxas de resistência antimicrobiana em *S. aureus* e *Acinetobacter* spp e como na maioria dos países europeus, uma taxa de resistência crescente de *Enterobacteriaceae* resistentes a cefalosporinas de terceira geração, a quinolonas e até a carbapenemes.

CAPÍTULO 9: ABORDAGEM TERAPÊUTICA NAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

9.1. TERAPÊUTICA ATUAL

9.1.1. PNEUMONIA BACTERIANA

A terapêutica para o tratamento da pneumonia bacteriana causada por microrganismos resistentes está enunciada na Tabela 12.

Tabela 12: Terapêutica para tratamento da pneumonia bacteriana por microrganismo, adaptado de (Mandell et al., 2007)

Microrganismo		Antibióticos de 1ª linha	Antibióticos alternativos
<i>Acinetobacter baumannii</i>		Carbapenemes ou Ampicilina/Sulbactam	Tigeciclina ou Colistina
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		Cefalosporina de 3ª geração ou Carbapeneme	β-lactâmico/inibidor de β-lactamases ou Fluoroquinolonas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		β-lactâmico + Ciprofloxacina ou β-lactâmico + Levofloxacina ou Aminoglicosídeo	Aminoglicosídeo + Ciprofloxacina ou Levofloxacina
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sensível à Penicilina (CMI <2 mcg/mL)	Penicilina G ou Amoxicilina	Macrólide ou Cefalosporina (oral ou parentérica) ou Clindamicina ou Doxicilina ou Fluoroquinolona
	Resistente à Penicilina (CMI ≥2 mcg/mL)	Os antibióticos são escolhidos com bases nos testes de sensibilidade antimicrobiana	Vancomicina ou Linezolida ou Dose alta de amoxicilina
<i>Staphylococcus aureus</i>	Sensível à Meticilina	Penicilina antiestafilocócica	Cefazolina ou Clindamicina
	Resistente à Meticilina	Vancomicina ou Linezolida	Trimetoprim-sulfametoxazol
<i>Haemophilus influenzae</i>	Não produtor de β-lactamases	Amoxicilina	Fluoroquinolona ou Doxicilina ou Azitromicina ou Claritromicina
	Produtor de β-lactamases	Cefalosporina de 2ª ou Cefalosporina 3ª geração ou Amoxicilina + Ác.Clavulânico	Fluoroquinolona ou Doxicilina ou Azitromicina ou Claritromicina
<i>Moraxella catarrhalis</i>		Tetraciclina	Cefalosporinas de 2ª geração ou Eritromicina ou β-lactâmico/inibidor de β-lactamases ou Trimetoprim-sulfametoxazol
CMI = Concentração mínima inibitória			

9.1.2. PNEUMONIA VIRAL

A terapêutica para o tratamento desta patologia está descrita na Tabela 13.

Tabela 13: Terapêutica para tratamento da pneumonia viral por microrganismo, adaptado de (Mosenifar, 2015b)

Vírus	Tratamento
Influenza	Oseltamivir ou; Peramivir ou; Zanamivir
Sincicial respiratório	Ribavirina
Parainfluenza	Ribavirina

9.1.3. PNEUMONIA FÚNGICA

A terapêutica para o tratamento da pneumonia fúngica está na Tabela 14.

Tabela 14: Terapêutica para tratamento da Pneumonia Fúngica por microrganismo, adaptado de (Mandanas, 2014)

Fungo	Tratamento
Histoplasma capsulatum	Anfotericina B em doentes imunodeprimidos ou Azoís/Triazóis em doentes com infeção moderada
Coccidioides immitis	Anfotericina B em doentes imunodeprimidos ou Fluconazol/Itraconazol em doentes com infeção moderada
Blastomyces dermatitidis	Anfotericina B em doentes imunodeprimidos ou Itraconazol em doentes com infeção moderada
Candida spp	Anfotericina B ou Flucitosina pode ser benéfica quando adicionada à Anfotericina B ou Fluconazol ou Equinocandinas
Aspergillus	Voriconazol ou Formulações lipídicas de Anfotericina B

9.1.4. EXACERBAÇÕES INFECCIOSAS NA DPOC

As exacerbações infecciosas são um acontecimento comum nos indivíduos com DPOC, sendo essencial recorrer a uma terapêutica farmacológica para aliviar a sintomatologia. Na tabela 15, estão enunciadas diferentes opções terapêuticas, tendo em conta a gravidade da DPOC.

Tabela 15: Medicamentos para o tratamento das exacerbações infecciosas na DPOC, adaptado de (Rodríguez-Roisin, 2006)

Grupo de tratamento	Terapêutica Oral	Terapêutica Parentérica
Indivíduos que não precisam de ser hospitalizados (DPOC leve)	Indivíduos com apenas um sintoma major da doença não necessitam de antibioterapia mas caso seja indicado: β -lactâmico (ampicilina ou amoxicilina) ou Tetraciclina ou Trimetoprim/Sulfametoxazol	-
Indivíduos hospitalizados (DPOC moderada a muito grave sem risco de colonização por <i>P.aeruginosa</i>)	β -lactâmico +inibidor das β -lactamases	β -lactâmico +inibidor das β -lactamases (Amoxicilina + Ác.clavulânico ou Ampicilina + Sulbactam) ou Cefalosporinas de 2ª ou Cefalosporinas de 3ª geração ou Fluoroquinolonas (gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina)
Indivíduos hospitalizados (DPOC moderada a muito grave com risco de colonização por <i>P.aeruginosa</i>)	Fluoroquinolonas (Ciprofloxacina ou Levofloxacina em doses altas)	Fluoroquinolonas (Ciprofloxacina ou levofloxacina em doses altas) ou β -lactâmico com atividade contra <i>P.aeruginosa</i>

9.1.5. EXACERBAÇÕES NA FQ

A terapêutica antibiótica é essencial não só para a sobrevivência dos indivíduos com FQ mas também para a prevenção das agudizações, isto é, para prevenir infeções secundárias bacterianas quando se presume que o doente padeça de uma infeção respiratória aguda viral. Está comprovado que as infeções virais podem dar lugar a

infecções bacterianas secundárias provocadas essencialmente por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ou *P. aeruginosa*. O uso da flucloxacilina ou da ciprofloxacina são os tratamentos profiláticos mais comuns e podem ter uma duração compreendida entre 2 a 3 semanas. Algumas bactérias formam biofilmes, o que associado ao aumento das resistências torna difícil a gestão terapêutica das exacerbações infecciosas (Chmiel & Davis, 2003). Na Tabela 16, estão enumerados os medicamentos que podem ser usados nestas situações.

Tabela 16: Medicamentos para o tratamento das exacerbações infecciosas na FQ, adaptado de (Smyth & Elborn, 2008)

Bactérias	
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ciprofloxacina ou
	Solução de Tobramicina inalável ou
	Solução de Colistin inalável
<i>Burkholderia cepacia</i>	Meropenem ou
	Ceftazidima ou
	Cotrimoxazol
MRSA	Teicoplanina ou
	Doxiciclina ou
	Linezolida
Vírus	
Influenza A	Zanamavir ou Oseltamivir
Sincicial respiratório	Palivizumab
Fungos	
<i>Aspergillus spp</i>	Prednisolona oral ou Itraconazol

9.1.6. TUBERCULOSE

O tratamento correto e eficaz pode levar à cura em mais de 95% dos casos de TB (Duarte, 2015).

O esquema terapêutico estipulado para cada indivíduo pode conter medicamentos de primeira e de segunda linha (Tabela 17) dependendo dos resultados dos testes de suscetibilidade aos antibióticos (TSA) para a bactéria *M. tuberculosis*.

É fundamental o rigoroso cumprimento da medicação durante o período estipulado (Tabela 18 e Tabela 19), caso contrário pode haver o desenvolvimento de resistências e recidivas (Duarte, 2015).

Tabela 17: Medicamentos de primeira e segunda linha para o tratamento da tuberculose, adaptado de (American Thoracic Society, 2003)

Medicamentos de primeira linha	Medicamentos de segunda linha
Isoniazida	Cicloserina
Rifampicina	Etionamida
Rifabutina*	Levofloxacina
Rifapentina	Moxifloxacina
Etambutol	Gatifloxacina
Pirazinamida	Ácido p-aminosalicílico
	Estreptomicina
	Amikacina/Camamicina
	Capreomicina
* Não aprovado pela FDA-Food and Drug Administration para o uso no tratamento de tuberculose.	

Tabela 18: Regimes Posológicos para o Tratamento da Tuberculose – Fase Inicial, adaptado de (Ebeid et al., 2013)

Regime Posológico	Medicamentos	Frequência	Duração
1	INH, RIF,PZA, ETB	Diária	8 semanas
	INH, RIF,PZA, ETB	5 dias por semana	8 semanas
2	INH, RIF,PZA, ETB	Diariamente durante duas semanas, depois duas vezes por semana durante 6 semanas	8 semanas
	INH, RIF,PZA, ETB	5 dias por semana durante duas semanas, depois duas vezes por dia durante 6 semanas	8 semanas
3	INH, RIF,PZA, ETB	3 vezes por semana	8 semanas
4	INH, RIF, ETB	Diária	8 semanas
	INH, RIF, ETB	5 dias por semana	8 semanas
Legenda: ETB-Etambutol ;INH-Isoniazida; PZA-Pirazinamida; RIF-Rifampicina			

Tabela 19: Regimes Posológicos para o Tratamento da Tuberculose – Fase de Manutenção, adaptado de (Ebeid et al., 2013)

Regime Posológico	Medicamentos	Frequência	Duração
1a	INH, RIF	Diariamente ou 5 dias por semana	18 semanas
1b	INH, RIF	2 vezes por semana	18 semanas
2	INH, RIF	2 vezes por semana	18 semanas
3a	INH, RIF	3 vezes por semana	18 semanas
4a	INH, RIF	Diariamente ou 5 dias por semana	31 semanas
4b	INH, RIF	2 vezes por semana	31 semanas
Legenda: INH-Isoniazida; RIF-Rifampicina			

CAPÍTULO 10: DESAFIOS AO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MEDICAMENTOS

Apesar das grandes necessidades médicas ao nível da medicina respiratória, nos últimos 40 anos, o número de novos medicamentos introduzidos no mercado foi muito pequeno. A cada ano que passa, há menos aprovações de medicamentos para o tratamento de doenças respiratórias, o que contrasta com a realidade de outras especialidades médicas como a cardiologia, endocrinologia e neurologia (Tabela 20). Há cada vez menos candidatos e mais reprovações dos medicamentos propostos (Barnes et al., 2015).

Tabela 20: Probabilidade de entrada no mercado consoante a área terapêutica, adaptado de (Barnes et al., 2015)

Área Terapêutica	Medicamentos	Probabilidade de entrada no mercado		
		Fase II	Fase III	Aprovadas
VIH	108	75	50	36
Dermatologia	122	8	44	29
Hematologia	163	60	4	22
Neurologia	192	73	47	22
Oncologia	68	78	46	20
Cardiovascular	280	69	4	22
Respiratória	165	68	31	16

As doenças respiratórias representam uma enorme e crescente despesa a nível dos cuidados de saúde na Europa, com mais de 600 000 mortes por ano e 6 milhões de hospitalizações com custos superiores a 380 biliões por ano (Gibson, 2013).

A maioria dos novos medicamentos aprovados consistiu em melhorias ao nível de classes terapêuticas já existentes, tais como: nos agonistas β_2 de longa duração, antagonistas muscarínicos de longa duração, corticosteróides inaláveis e antibióticos de largo espectro. A prova disso é que em 2012, o top 10 dos medicamentos mais vendidos para o tratamento de doenças respiratórias apresentava pouca variedade ao nível das classes farmacoterapêuticas e das indústrias farmacêuticas titulares dos medicamentos, como podemos ver na Tabela 21.

Tabela 21: Top 10 dos medicamentos mais vendidos, adaptado de (Barnes et al., 2015)

Ranking	Princípio ativo	Nome Comercial	Indústria	Vendas (Biliões de Dólares)
1	Propionato de fluticasona/salmeterol	Seretide/Advair	GlaxoSmithKline	8
2	Brometo de tiotrópio	Spiriva	Boehringer Ingelheim	4,6
3	Montelucaste	Singulair	Merck	3,9
4	Budesonida/Formeterol	Symbicort	AstaZeneca	2,8
5	Propionato de fluticasona	Flixotide/Flovent	GlaxoSmithKline	1,2
6	Salbutamol/Ipatrópio	Combivent	Boehringer Ingelheim	1,1
7	Salbutamol	Ventolin	GlaxoSmithKline	1
8	Budesonida	Pulmicort	AstaZeneca	0,87
9	Omalizumab	Xolair	Roche	0,75
10	Metilprednisolona	Medron	Pfizer	0,5

Tem sido difícil descobrir novos medicamentos que sejam tão eficazes ou que tenham uma segurança equiparável aos que já existem. O problema associado a esta situação pensa-se ser multifatorial, isto é, há várias razões que podem ser apontadas para a taxa de reprovação nos ensaios clínicos, tais como: má compreensão dos mecanismos subjacentes às doenças respiratórias, modelos animais desactualizados para os testes de novos medicamentos, dificuldades de desenvolvimento de medicamentos cujo target de ação seja somente o desejado e à falta de investimento para a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos (Barnes et al., 2015).

Como não há retorno financeiro resultante dos processos de investigação, as indústrias farmacêuticas não têm apostado muito nesta área. É importante salientar que por cada medicamento novo aprovado há aproximadamente 10 000 entidades químicas que são reprovadas em cada estágio de desenvolvimento (Figura 14), ou seja, há uma necessidade muito grande em melhorar a eficiência da pesquisa e do desenvolvimento dos medicamentos (Kola & Landis, 2004).

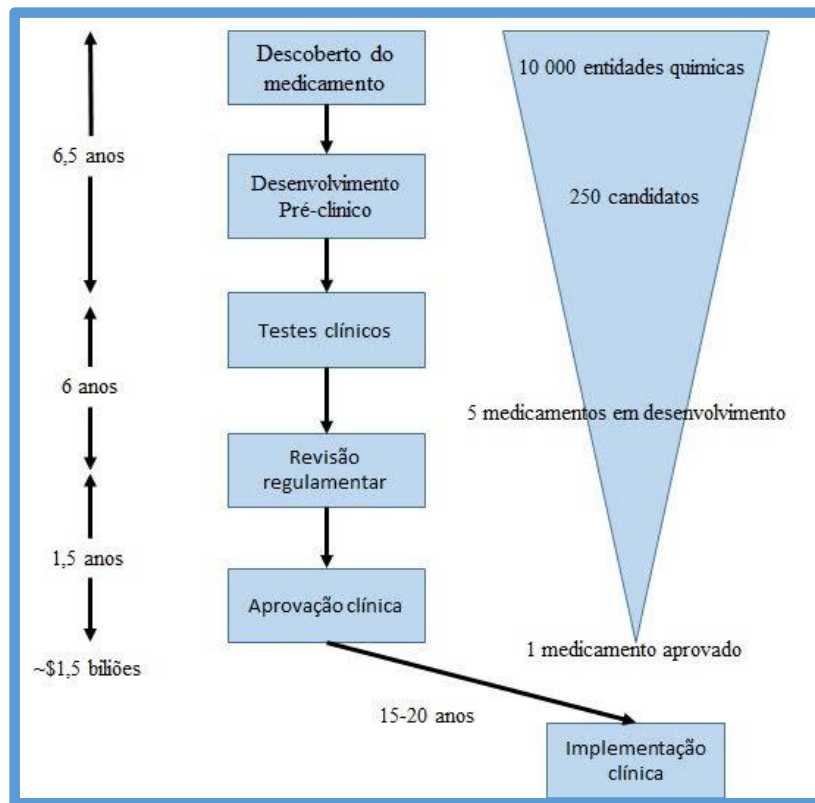


Figura 14: Processo de descoberta de um medicamento, adaptado de (Barnes et al., 2015)

Entre os anos 1991 e 2000, apenas 11% dos candidatos conseguiram atingir a fase do registo e mesmo após o registo aproximadamente 25% foram reprovados. Por esse motivo, as razões para o insucesso têm que ser cuidadosamente analisadas para que se reduza os custos inerentes a estudos futuros (Kola & Landis, 2004). Antes do ano 2000, a farmacocinética e a baixa biodisponibilidade dos fármacos eram as causas mais comuns para que o seu desenvolvimento e comercialização não fossem aprovadas. Como resultado, a indústria investiu muito mais nessas áreas e hoje, a razão mais comum para a reprovação é a falta de eficácia, que parece ser um problema particular no que toca ao tratamento das doenças respiratórias uma vez que os resultados dos ensaios nos modelos animais são um mau preditivo do que se passará no ser humano. Entre 2011 e 2012, a 60% dos medicamentos foi apontada a falta de eficácia, sendo que 52% reprovou na fase III dos ensaios clínicos, o que é sinónimo de grandes investimentos financeiros sem retorno (Arrowsmith & Miller, 2013). A falta de segurança também é uma das causas mais apontadas, 33% dos medicamentos na fase III são notificados com este problema o que levou a que os modelos de estudo de toxicidade fossem melhorados. Atualmente, a grande necessidade é a descoberta de biomarcadores mais específicos a fim de prever a eficácia do medicamento mais cedo e com mais assertividade. Este é o elemento chave

para o desenvolvimento de medicamentos que confirmem um tratamento clínico eficaz e seguro (Wehling, 2009).

CAPÍTULO 11: MEDICAMENTOS APROVADOS EM 2015

11.1. ANO 2015

11.1.1. CRESEMBA (ISAVUCONAZOL SULFATO)

Em março de 2015, a FDA aprovou o medicamento Cresemba para o tratamento da aspergilose, que pode conduzir a uma pneumonia fúngica por *Aspergillus spp.* Este medicamento é especificamente indicado para indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos. Está disponível em 2 formulações: solução injetável de 200 mg para administração endovenosa e cápsula de 100 mg para administração oral (EMA, 2015). A substância ativa é o isavuconazol que pertence ao grupo farmacoterapêutico antifúngicos triazóis. O isavuconazol inibe a síntese do ergosterol, um componente chave da membrana celular fúngica, por meio da inibição da 14-alfa-desmetilase do lanosterol do citocromo P450. Este enzima é responsável pela conversão do lanosterol em ergosterol (CenterWatch, 2015a). Uma das grandes vantagens em relação a outros antifúngicos é que a sua administração dispensa a adição de ciclodextrina para aumentar a sua solubilidade (Falci & Pasqualotto, 2013).

Os principais efeitos secundários são: náuseas, vômitos, diarreia e cefaleias (CenterWatch, 2015a).

11.1.2. ORKAMBI (LUMACAFITOR + IVACAFITOR)

Em julho de 2015, a FDA aprovou o medicamento Orkambi para o tratamento da FQ. Esta patologia é causada por mutações no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), que resultam na perda ou diminuição do transporte de iões através da membrana apical das células. Atualmente estão descritas cerca de 2000 mutações. O Lumacaftor e ivacaftor são moduladores do CFTR, o primeiro é um corretor do CFTR cujo objetivo é aumentar a quantidade do CFTR na superfície celular e o Ivacaftor é o potenciador cuja função é aumentar a capacidade de transporte de iões através da célula e potenciar a função das proteínas mutadas do CFTR.

O Orkambi é especificamente indicado para o tratamento da FQ em doentes com idade igual ou superior a 12 anos que são homozigóticos para a mutação F508del no gene CFTR. Este medicamento está disponível para administração oral, corresponde a um comprimido com 200 mg de Lumacafor e 125 mg de Ivacaftor.

Os principais efeitos adversos são: dispneia, nasofaringite, náuseas e diarreia (CenterWatch, 2015b).

CAPÍTULO 12: NOVOS MEDICAMENTOS EM DESENVOLVIMENTO

Os novos medicamentos são desenvolvidos através de vários ensaios que permitem avaliar a sua segurança e eficácia. São primeiros testados em laboratório e em animais (ensaios pré-clínicos) e só depois nos indivíduos (ensaios clínicos).

Existem várias fases de desenvolvimento clínico, os ensaios clínicos da fase I focam-se principalmente na avaliação da segurança e tolerância ao medicamento num número pequeno de indivíduos. Na fase II testa-se a eficácia do medicamento experimental no tratamento de uma doença ou condição médica numa população maior e recolhe-se informações acerca dos efeitos secundários e potenciais riscos. Nos ensaios clínicos de fase 3 testam-se os resultados dos ensaios clínicos anteriores em centenas ou milhares de participantes e recolhem-se informações adicionais acerca da eficácia e segurança do medicamento experimental. Se os resultados forem favoráveis, segue-se a fase de registo que consiste num pedido de autorização para comercialização do medicamento à Agência Europeia de Medicamentos (EMA) que deverá incluir a descrição de todo o processo de desenvolvimento e os resultados de segurança e eficácia dos ensaios clínicos. Se aprovado, o novo medicamento vai para o mercado (Pfizer, 2015).

Os ensaios clínicos de fase 3 por serem os que antecedem a fase de registo são os mais fidedignos e os que oferecem um melhor prognóstico a nível de probabilidade de entrada no mercado por isso no trabalho só serão abordados os medicamentos que se encontram nesta fase.

12.1. PNEUMONIA BACTERIANA

Desde março de 2015 estão em desenvolvimento, no mercado dos EUA, 36 novos antibióticos que parecem ter potencial para tratar infeções bacterianas graves (The Pew Charitable Trusts, 2015). A taxa de sucesso durante o desenvolvimento dos medicamentos é baixa, por isso na melhor das hipóteses apenas 1 em 5 candidatos será aprovado e terá entrada no mercado (Hay, 2014). Atualmente existem vários antibióticos em fase III (Tabela 22)

Tabela 22: Antibióticos em fase 3 de desenvolvimento (adaptado de The Pew Charitable Trusts, 2015)

Medicamento	Classe Terapêutica
Carbavance (RPX709 + meropenem)	Inibidor de β -lactamases + Carbapeneme
Delafloxacina	Fluoroquinolona
Eravaciclina	Tetraciclina
Plazomicina	Aminoglicosídeo
Solitromicina	Macrólido

12.1.1. CARBAVANCE (RPX709 + MEROPENEME)

Atualmente devido ao aumento das resistências às cefalosporinas de largo espectro e às combinações de penicilina/inibidores das β -lactamases, os antimicrobianos da classe carbapenemes são considerados os antibióticos de reserva/última defesa para as infecções mais graves por microrganismos de Gram-negativo resistentes. No entanto, a recente divulgação da presença de serina carbapenemases em *Enterobacteriaceae* em meio hospitalar veio ameaçar esse estatuto, pondo em causa a eficácia dos antibióticos carbapenemes e dos β -lactâmicos. As infecções causadas por CRE estão associadas a elevadas taxas de mortalidade e a opções de tratamento limitadas. A perda da eficácia dos Carbapenemes face a *A. baumannii*, *P. aeruginosa* e às bactérias da família *Enterobacteriaceae* representa um grande recuo nos cuidados de saúde atuais. Como resultado da falta de um tratamento eficaz, os médicos optam por recorrer a opções tais como: aminoglicosídeos, polimixina B, colistina, tigeciclina ou a várias combinações destes. Existem dados de eficácia limitada referentes a estas opções terapêuticas, no entanto, na falta de melhores soluções acabam por tornar-se as melhores terapêuticas disponíveis, mesmo tendo em conta a sua toxicidade.

O RPX7009 é o novo inibidor das β -lactamases inclusive das β -lactamases serina e foi otimizado para a inibição de serina carbapenamases e para a potenciação dos carbapenemes face a infecções por bactérias da família *Enterobacteriaceae*. Este está a ser desenvolvido para uso conjunto com o meropenem, que é um antibiótico de largo espectro da classe terapêutica carbapenemes, a fim de enfrentar os desafios do tratamento de infecções graves por microrganismos resistentes. O Carbavance (meropenem/RPX7009) está formulado como uma combinação fixa e é administrado por infusão via intravenosa

(IV), estando a ser desenvolvido para o tratamento de infecções de Gram-negativo graves, tais como infecções do trato urinário complicadas, pielonefrites agudas, PAH e PAV e até mesmo em bacterémias (ClinicalTrials.gov, 2014). Os resultados dos ensaios clínicos estão previstos para 2016.

12.1.2. DELAFLOXACINA

A Delafloxacin é uma nova fluoroquinolona. Foram concebidos dois tipos de formulações: oral e IV. A formulação por via IV está neste momento a ser avaliada para o tratamento de infecções agudas da pele e tecidos moles causadas por bactérias de Gram-positivo (MRSA) e de Gram-negativo; e a formulação oral, dose única de 900 mg, para o tratamento da gonorreia não complicada. Estas indicações terapêuticas valeram-lhe a atribuição, por parte da FDA, de *Qualified Infectious Disease Product* (QIDP). Com esta atribuição, o medicamento pode receber ajudas adicionais da FDA (reuniões de avaliação mais frequentes, facilidades de comunicação entre a FDA e a indústria farmacêutica titular) para que a duração da fase de registo que pressupõe a aprovação e comercialização no mercado seja suprimida, uma vez que se trata de um medicamento com revisão prioritária e de designação *Fast Track*. O principal objetivo é fazer com que o medicamento chegue ao doente o mais rápido possível. Para além disso, o medicamento recebe uma extensão de exclusividade no mercado de cinco anos.

Os efeitos adversos mais frequentes são náuseas (22%), diarreia (15%) e vómitos (13%). No futuro, poderá ser aprovado para outras indicações tais como: PAH, infecções do trato urinário complicadas (cUTI) e infecções intra-abdominais complicadas (cIAI) (Melinta, 2015).

12.1.3. ERAVACICLINA

A Eravaciclina é um novo antibiótico com indicação terapêutica para o tratamento da HABP e que ainda se encontra em fase II de desenvolvimento (Melinta, 2015). É uma tetraciclina sintética com uma forte atividade antibacteriana contra um largo espectro de bactérias sensíveis e multirresistentes incluindo de Gram-positivo, de Gram-negativo, anaeróbias e atípicas e com potencial para tratar a maioria dos indivíduos de forma empírica com um regime de monoterapia e uma dosagem conveniente de 1 a 2 vezes por dia. Em estudos *in vitro*, a Eravacycline demonstrou ser não só eficaz contra alguns microrganismos MDR emergentes como o *A. baumannii* mas também face a algumas

bactérias da família Enterobacteriaceae, *K. pneumoniae* produtoras de ESBL ou resistentes aos carbapenemes (TetraphasePharmaceuticals, 2015).

12.1.4. PLAZOMICINA

A Plazomicina é um novo antibiótico aminoglicosídeo concebido para tratar infecções graves por bactérias de Gram-negativo. Tem demonstrado em estudos não clínicos uma forte atividade bactericida contra microrganismos patogénicos importantes, incluindo CRE. Atualmente está a ser avaliado num ensaio de fase 3 para o tratamento da bacterémia e da PAH causada por bactérias CRE, que é uma das principais ameaças globais devido às altas taxas de mortalidade associada. Em 2013, o CDC rotulou as bactérias CRE como sendo um pesadelo para a saúde pública. Foi atribuído à Plazomicina a designação QIDP em 2012 pela FDA para as indicações terapêuticas de PAH, PAV, infecções intra-abdominais complicadas, cITU e bacterémia relacionadas ao uso do cateter (Knoll, 2015).

12.1.5. SOLITROMICINA

O Solitromicina é um antibiótico macrólido de 4ª geração, o primeiro fluoroketolide, que tem uma forte atividade contra a maioria das bactérias resistentes aos macrólidos. *In vitro* e *in vivo* mostrou eficácia contra *S. pneumoniae* resistente e um largo espectro de ação contra outros microrganismos responsáveis por doenças respiratórias típicas e atípicas como a *Legionella*, *Chlamydophila*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium avium*, *Enterococcus* e MRSA. É 8 a 16 vezes mais potente do que a azitromicina e é ativo contra estirpes resistentes à azitromicina. A sua atividade contra estirpes resistentes é impulsionada pela sua capacidade em ligar-se a três locais no ribossoma bacteriano, em comparação com um ou dois, que corresponde ao caso dos macrólidos atuais. A ligação a três sítios ribossomais espera-se que limite igualmente o desenvolvimento de resistências. A solitromicina não contém uma piridina na cadeia lateral da molécula (tal como a telitromicina ou Ketek®), que parece interagir com os recetores nicotínicos de acetilcolina e por isso provocar efeitos adversos graves, tais como perturbações visuais e exacerbações da miastenia grave (Cempra, 2015).

Um estudo finalizado de fase 2 demonstrou que a solitromicina tem uma eficácia equiparada com a levofloxacina em adultos com PAC. Esta patologia corresponde a uma infeção aguda do parênquima pulmonar e o aparecimento de agentes patogénicos

resistentes aos antibióticos disponíveis tem intensificado a necessidade da descoberta de novos antibióticos eficazes, sendo a Solitromicina uma possível solução para esta problemática (ClinicalTrials, 2014).

12.1.6. CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM

O ceftolozano/tazobactam é um antibiótico para o tratamento de certas infecções causadas por bactérias de Gram-negativo. O ceftolozano é uma nova cefalosporina de 5ª geração que demonstrou ter uma potente atividade bactericida contra a *Pseudomonas aeruginosa* e o Tazobactam é um inibidor das β -lactamases. A adição do tazobactam permite assim alargar o espectro de ação contra microrganismos produtores de β -lactamases como a *E. coli*, *K. pneumoniae* e outras bactérias da família Enterobacteriaceae. Por estas razões, este medicamento está a ser desenvolvido para o tratamento da PAH e da PAV (BusinessWire, 2015) (Lexington, 2015).

12.1.7. OMADACICLINA

A omadaciclina é uma aminometilciclina que é ativa contra as bactérias de Gram-positivo e de Gram-negativo. É estruturalmente semelhante aos inibidores de síntese de proteínas da família das tetraciclinas. Os ensaios *in vitro* têm demonstrado que a omadaciclina consegue inibir a síntese de proteínas, não tendo nenhum efeito significativo no ARN, ADN e na síntese do peptidoglicano e ainda é capaz de competir por locais de ligação da tetraciclina aos ribossomas bacterianos (AVARX, 2015).

12.2. EXACERBAÇÕES INFECIOSAS NA FQ

Existem em desenvolvimento vários medicamentos para o tratamento e gestão da sintomatologia característica dos indivíduos com FQ (Tabela 23) mas apenas vou aprofundar os anti-infeciosos pois são as exacerbações bacterianas as principais responsáveis pelo maior declínio da função pulmonar que, em última análise, pode levar à insuficiência respiratória e à morte.

Tabela 23: Medicamentos em desenvolvimento para a Fibrose Quística (CysticFibrosisFoundation, 2015)

Medicamentos em Fase III	
Moduladores do CFTR	Ataluren
	VX-661+ivacaftor
Restaurador do líquido surfactante das vias aéreas	Bronchitol
Anti-infeciosos	Levofloxacina inalável
Nutrição	Liprotamase

A gestão de *P. aeruginosa* e complexo *B. cepacia* na FQ, que são as principais causas das exacerbações bacterianas, foi revolucionada com o desenvolvimento e o uso de antibióticos inaláveis.

12.2.1. SOLUÇÃO DE LEVOFLOXACINA PARA INALAÇÃO

As terapias antibióticas para inalação para além de permitirem a distribuição direcionada dos princípios ativos para os pulmões, reduzem a formação de resistências antimicrobianas por não terem efeitos sistémicos mas sim locais. Os efeitos adversos também são menores e são atingidas as concentrações terapêuticas no local de ação pretendido, fatores que levam a que sejam muito usadas no tratamento das exacerbações bacterianas na FQ. A levofloxacina é uma fluoroquinolona que agora está disponível numa formulação solúvel para inalação (Stockmann, 2014).

12.2.2. AMICACINA INALÁVEL

O Arikace™ é uma nova formulação de amicacina lipossomal que quando inalada penetra profundamente nas vias respiratórias e inibe os biofilmes bacterianas, principalmente os de *P. aeruginosa*, o que a torna uma formulação promissora para o tratamento das exacerbações bacterianas na FQ (Waters & Ratjen, 2014).

12.3. TUBERCULOSE

12.3.1. BEDAQUILINA (TMC207) COM REGIME DE BASE OTIMIZADO (OBR)

A bedaquilina é o primeiro medicamento aprovado em 40 anos, é uma diarilquinolina que tem um mecanismo de ação distinto, isto é, inibe especificamente a ATP sintetase micobacteriana (5-trifosfato de adenosina). Este enzima é essencial para o metabolismo de *M. tuberculosis* e por isso quando ocorre a sua inibição, a bactéria acaba por morrer. Vários estudos clínicos assinalaram a sua atividade antimicrobiana face a estirpes susceptíveis e resistentes de *M. tuberculosis* e, atualmente encontra-se em ensaios de fase III para o tratamento da MDR-TB (Lakshmanan & Xavier, 2013) (WGNTD, 2014).

12.3.2. DELAMANIDA (OPC-67683) COM OBR

A delamanida faz parte do grupo farmacoterapêutico dos Nitroimidazóis, é um inibidor da síntese de ácidos micólicos e apresenta maior atividade bactericida do que a isoniazida. É um fármaco que, quando associado a antibióticos de primeira linha pode reduzir o tempo de tratamento em 2 meses (Cezar, 2009). Encontra-se em ensaios de fase III para o tratamento da MDR-TB (WGND, 2015).

12.3.3. PRETOMANIDA - MOXIFLOXACINA – PIRAZINAMIDA

A combinação destes três fármacos é inovadora e surge como resposta à necessidade de arranjar soluções para o tratamento da MDR-TB. Esta permite encurtar o tempo de tratamento, é segura, bem tolerada e demonstrou ter uma atividade antibacteriana superior nas estirpes suscetíveis de *M. tuberculosis*, durante um tratamento de 8 semanas comparativamente aos atuais tratamentos e regimes posológicos (Dawson et al., 2015).

CAPÍTULO 13: OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Apesar dos esforços que se têm feito para alertar a população para o uso racional dos antibióticos, o aparecimento de resistências tem vindo a aumentar. Por essa razão, nos últimos anos tem-se apostado no desenvolvimento de alternativas terapêuticas aos antibióticos convencionais (Garcia, 2014).

13.1 TERAPIAS ANTIMICROBIANAS ALTERNATIVAS

13.1.1 PROBIÓTICOS

Os probióticos são microrganismos idênticos ou similares àqueles que encontramos naturalmente no organismo humano mas que podem ser benéficos. Para além das suas diversas funções, há 3 que se destacam pelo seu potencial antimicrobiano: a capacidade em modular o microbioma intestinal, em substituir agentes patogénicos e a produzir compostos antimicrobianos que estimulam o sistema imunitário (NIH, 2015).

Existem vários estudos que demonstram a eficácia dos probióticos como agentes antimicrobianos, através da sua capacidade imunomoduladora, no tratamento de algumas infeções respiratórias como a pneumonia nosocomial e a FQ (Szajewska, 2014) (Garcia, 2014). Os mecanismos pelos quais as bactérias probióticas induzem os seus efeitos imunomoduladores não estão totalmente esclarecidos mas sabe-se que a resposta imunitária depende da estirpe da bactéria patogénica pois as proteínas, glicanos e hidratos de carbono presentes na parede celular bacteriana são diferentes. Os probióticos têm a capacidade de regular a produção de citocinas anti e pró-inflamatórias e o equilíbrio entre o tipo de respostas dos linfócitos T-helper tipo 1 (Th1), T-helper tipo 2 (Th2) e T-helper tipo 17 (Th17) (Ghadimi et al., 2008).

13.1.2. NANOPARTÍCULAS DE METAIS

As nanopartículas são partículas microscópicas com menos de 100 nm de tamanho e, por esse motivo, foram alvo de grande interesse por parte das indústrias farmacêuticas para o seu uso como agentes antimicrobianos (ScienceDaily, 2015). Foi observado que a atividade bactericida dependia do tamanho, concentração e estabilidade à temperatura das mesmas (Díez-Pascual & Díez-Vicente, 2014).

Houve um estudo que analisou a atividade antimicrobiana contra *S.aureus* e *P. aeruginosa* por intermédio de nanopartículas de 3 metais: ZnO, CuO e Fe₂O₃. Concluiu-se que as nanopartículas mais ativas eram aquelas com menor tamanho (ZnO) e as de maior tamanho (Fe₂O₃), menos ativas. Devido a estes resultados, outros grupos de investigação focaram-se em melhorar a síntese das nanopartículas de ZnO para otimizar a sua atividade (Díez-Pascual & Díez-Vicente, 2014). Existe outra nanopartícula que está atualmente em estudo pela sua atividade antimicrobiana, a nanopartícula de prata (Rai, 2009).

Contudo, por ser uma terapia inovadora, existe pouco conhecimento em relação ao seu mecanismo de ação; pensa-se que o mesmo se baseie na habilidade em interagir com as proteínas presentes nos microrganismos patogénicos, inibindo o processo patogénico (Garcia, 2014).

13.1.3. TERAPIA FÁGICA

A terapia fágica recorre aos bacteriófagos, também denominados de fagos – vírus que infetam exclusivamente células bacterianas. Os fagos, como vírus que são, não têm metabolismo próprio, ou seja, necessitam de uma célula hospedeira para se replicarem. O ciclo de replicação fágica inclui várias etapas, nomeadamente, a adesão do fago à célula hospedeira, a expressão e replicação do ácido nucleico no citoplasma da célula hospedeira, a formação de novas partículas fágicas e a libertação de novos virões fágicos formados.

O reconhecimento dos bacteriófagos faz-se através de proteínas presentes na parede celular das bactérias, posteriormente ligam-se a receptores específicos, infectam a célula bacteriana e reproduzem-se no seu interior. Os fagos são específicos para cada tipo de célula e, dependendo do tipo de fago, ou este se reproduz imediatamente e destrói a célula hospedeira em ciclos de replicação de 30 minutos, sendo este denominado fago lítico, ou reproduz-se mais tarde, integrando o seu ácido nucleico no genoma da bactéria hospedeira tornando-a geralmente mais virulenta, sendo denominado de fago lisogénico (Azevedo, 2010).

Para o tratamento das infeções respiratórias, os fagos de interesse terapêutico são os líticos pois são aqueles que irão contribuir para a lise da célula bacteriana e para o combate à infeção.

As vantagens e limitações desta terapêutica são bem conhecidas. As vantagens em relação aos antibióticos são diversas, tais como: a capacidade dos fagos crescerem em simultâneo com a bactéria correspondente, a grande capacidade de penetração dos fagos na zona infectada pois não depende da concentração, a ocorrência de menos efeitos adversos comparativamente aos antibióticos pois não sofrem metabolização e eliminação, a sua especificidade, o que significa que não matam as bactérias comensais não patogénicas, a menor probabilidade das bactérias desenvolverem resistência aos bacteriófagos, pois estes adaptam-se ao hospedeiro, e o seu desenvolvimento e produção, que são muito mais económicos, pois não exigem recurso a tecnologias muito avançadas (Jun et al., 2014).

Contudo, como qualquer terapia inovadora existem algumas desvantagens derivadas da sua aplicação, estando a mais importante relacionada com a sua alta especificidade, ou seja, para cada estirpe bacteriana é quase obrigatório a preparação de um bacteriófago específico, o que torna esta terapia mais restritiva. No entanto, hoje já é possível contornar esse problema. A probabilidade de ocorrerem casos de imunogenicidade devido ao desenvolvimento de anticorpos anti-fagos pelo sistema imunitário também constitui uma desvantagem (Debarbieux, 2013).

Os fagos foram descobertos no início do século XX e durante vários anos foram bastante utilizados mas com o aparecimento dos antibióticos acabaram por ficar para segundo plano. Atualmente, com o problema do aumento das bactérias multirresistentes os bacteriófagos voltaram a ser estudados como uma opção terapêutica possível para fazer frente à resistência antimicrobiana (Debarbieux, 2013). Concluindo, os bacteriófagos surgem novamente como um potencial complemento à terapêutica antibiótica existente (Jun et al., 2014).

13.1.4. PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS

Os péptidos antimicrobianos são um grupo vasto e variado de moléculas que podem ser encontradas na natureza ou podem ser sintetizadas no laboratório. Até agora, foram descritos vários mecanismos de ação mas a maioria dos péptidos atacam directamente a membrana celular, danificando-a, o que acaba por provocar a saída de moléculas essenciais à sobrevivência da bactéria (Peters, 2010).

13.1.5. PÉPTIDOS CATIÓNICOS ALFA-HÉLICE

Estes péptidos são análogos sintéticos do DNA ou do RNA e têm a capacidade para silenciar a expressão de genes específicos. São produzidos praticamente por todos os seres vivos pois fazem parte dos seus mecanismos de defesa imediata contra infecções inespecíficas (Hancock & Lehrer, 1998). O seu mecanismo de ação consiste na destabilização da membrana celular bacteriana, de modo a formar poros para que ocorra a saída de moléculas vitais à sobrevivência da bactéria (Broden, 2005). Esta função deve-se essencialmente ao carácter anfipático, tamanho e carga catiónica dos péptidos.

As vantagens desta terapêutica são o seu largo espectro de ação, a sua rápida atividade antibacteriana e a baixa probabilidade das bactérias desenvolverem resistências contra esta. Contudo, os péptidos têm uma estabilidade relativamente baixa, podendo induzir citotoxicidade celular e acarretam custos elevados no seu desenvolvimento e produção.

É uma terapia que ainda está em desenvolvimento mas promete ser promissora principalmente contra as infecções por *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* e *S. aureus* (Tang, 2014).

13.1.6. OLIGÓMEROS DE FOSFORODIAMIDATO MORFOLINO (PPMO)

Os PPMOs são análogos estruturais de ADN que inibem a tradução através de um mecanismo antisense (Geller, 2005). Alguns investigadores da Universidade de Oregon nos EUA realizaram um estudo para avaliar a atividade bacteriana “*in vivo*” e “*in vitro*” dos PPMOs contra a bactéria *A. baumannii*, e os resultados foram positivos (Geller et al., 2013).

13.1.7. PLANTAS MEDICINAIS

Existe uma grande variedade de plantas medicinais mas existem duas que se destacam pelo seu poder antimicrobiano: a *Bergenia ciliata* e a *Sesamum indicum*. Na maioria das culturas, a tradição da medicina natural está enraizada e por isso, visto que a resistência antibiótica continua a aumentar, tem-se apostado na investigação nesta área. Começa a haver uma tendência em aprofundar conhecimentos de farmacognosia para desenvolver novos antibióticos. As principais vantagens desta alternativa terapêutica são a possibilidade em preservar a flora normal do nosso organismo e a sua quase

inofensividade pois a acumulação dos princípios ativos não é tao nefasta quanto os antibióticos. Para além disso é uma opção terapêutica económica. A sua principal limitação são as interações medicamentosas.

Ocorreram estudos que pretenderam avaliar a atividade antimicrobiana da *Bergenia ciliata*, *Sesamum indicum* de origem paquistanesa, *Jasminium officinale* e *Santalum álbum* contra algumas bactérias com um conhecido histórico de resistências como *S. aureaus* e a *P. aeruginosa* e após a realização de antibiogramas pelo método de difusão em disco foi observado que a atividade antimicrobiana dos extractos das plantas era equiparável à dos antibióticos de referência, pela análise dos halos de inibição (Awan et al., 2013) (U. A. Khan et al., 2013).

13.1.8. ESTATINAS

As estatinas diminuem os níveis séricos de colesterol através da inibição do HMG-CoA mas este enzima quando inibido também tem ações anti-inflamatórias. O mecanismo de ação ainda não está bem esclarecido mas existem estudos que demonstram que o uso das estatinas pode ter um efeito na redução da incidência e no prognóstico, melhorando-o (A. R. Khan et al., 2013) (Chopra et al., 2012).

13.1.9. MACRÓLIDOS

Os macrólidos para além das suas atividades antimicrobianas desempenham diversas ações imunomoduladoras (Kovaleva et al., 2012). Em suma, estimulam a fagocitose dos macrófagos alveolares (Hodge et al., 2008), reduzem o recrutamento dos neutrófilos para o tecido pulmonar e reduzem a produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células T (Williams, 2005). Existem estudos que demonstram que o uso concomitante dos macrólidos pode reduzir as taxas de mortalidade associadas à PAC (Martin-Loeches et al., 2010) (Rodrigo, 2013) e o número de exacerbações infecciosas nos indivíduos com DPOC (Donath, 2013). As limitações associadas ao seu uso continuado são os efeitos adversos que podem provocar como ototoxicidade, toxicidade cardíaca e interações medicamentosas graves (Wenzel, 2012).

13.1.10. INIBIÇÃO DA ELASTASE NEUTROFÍLICA

A elastase neutrofílica (NE) é uma enzima proteolítica que é recrutada para os pulmões nos doentes com pneumonia para degradar material estranho proveniente da fagocitose

mas acaba por degradar também proteínas como o colagénio e a elastina, o que provoca lesões pulmonares (Matsuse et al., 2007). No Japão, foi licenciado o Sivelestat para o tratamento das lesões pulmonares, o que pode ser benéfico também no tratamento da PAC. Este medicamento é um inibidor competitivo da NE (Kawabata et al., 1991) e a sua eficácia continua a ser estudada, pois é uma promissora terapêutica adjuvante (Matsuse et al., 2007).

13.1.11. IMUNOTERAPIA PASSIVA

A imunoterapia passiva consiste na transferência de anticorpos de um indivíduo imune para um indivíduo que não seja imune (Casadevall, 2004). Esta estratégia terapêutica era antigamente usada para o tratamento de diversas infeções respiratórias, incluindo a pneumonia por *S. pneumoniae* (Singer, 2008). No entanto por volta do ano 1930, esta terapêutica foi abandonada devido ao aparecimento dos antibióticos e das reações adversas que a imunoterapia tinha. Com o aparecimento da resistência antibiótica, a imunoterapia passiva passou a ter um papel de destaque novamente, uma vez que, hoje é possível manipular anticorpos humanos com grande especificidade e pouco tóxicos. Contudo, o seu elevado custo, alta especificidade e perda de eficácia com o tempo tem sido obstáculos ao desenvolvimento de novos anticorpos para o tratamento de infeções (Chu & Englund, 2013).

13.1.12. IMUNOTERAPIA PASSIVA AUMENTADA

A Imunoterapia passiva aumentada é uma nova estratégia terapêutica e consiste na adição de um péptido para aumentar a capacidade fagocítica de determinadas células como os neutrófilos e os macrófagos alveolares em conjugação com a administração de imunoglobulinas endovenosas. O péptido P4 é constituído por 28 aminoácidos e quando usado estimula a fagocitose das células bacterianas melhorando o prognóstico dos indivíduos com PAC (Bangert et al., 2013).

13.2 EXACERBAÇÕES INFECCIOSAS NA DPOC

Antes de enumerar as opções terapêuticas para o tratamento das exacerbações bacterianas da DPOC é importante esclarecer que o uso de antibióticos como profilaxia não tem qualquer influência na prevenção das mesmas. Houve um estudo que examinou

a eficácia da profilaxia antibiótica durante os meses de inverno num período de 5 anos e concluiu que não houve qualquer benefício. Não existem evidências que os antibióticos possam ser um aliado face às exacerbações (Gold, 2015).

13.2.1. MUCOLÍTICOS

O uso regular de mucolíticos na DPOC foi examinado em vários estudos e os resultados foram controversos. Se por um lado eram benéficos em algumas situações, noutras estes eram mínimos ou inexistentes. No entanto, verificou-se que os mucolíticos como a carbocisteína poderiam reduzir as exacerbações bacterianas da DPOC, nos indivíduos que não estariam a ser tratados com glucocorticoides inaláveis. (Gold, 2015).

13.2.2. ANTIOXIDANTES

As propriedades antioxidantes, em particular da N-acetilcisteína, têm sido associadas à redução da frequência das exacerbações e ao tratamento das exacerbações recorrentes. No entanto, estes efeitos benéficos só foram visualizados nos indivíduos que não fazem terapia com glucocorticoides inaláveis (Gold, 2015).

13.2.3. IMUNOREGULADORES

Existem estudos que demonstram que os imunoestimuladores e os imunomoduladores ajudam a diminuir e a controlar a severidade e a frequência das exacerbações. Contudo, é importante que se façam estudos adicionais para avaliar os efeitos a longo prazo antes de aconselhar o seu uso regular (Gold, 2015).

13.3. EXACERBAÇÕES INFECIOSAS NA FQ

13.3.1. CORTICOSTEROÍDES

Há estudos que demonstram que os corticosteroide quando usados durante um curto período de tempo podem melhorar a função pulmonar durante as exacerbações infecciosas na FQ, devido às suas propriedades anti-inflamatórias. A preocupação inerente à utilização desta terapêutica são os efeitos adversos que podem causar, principalmente quando administrados em crianças (Hester, 2007) (Loscalzo & Baron, 2015).

13.3.2. MUCOLÍTICOS

Os mucolíticos como a solução salina hipertônica para nebulização e o manitol para inalação melhoram a depuração mucociliar quando usados durante 2 a 4 semanas (Donaldson et al., 2006) (Daviskas, 2010). A solução salina hipertônica tem ações anti-inflamatórias (Reeves, 2012) e melhora alguns parâmetros relativos à função pulmonar (Amin et al., 2010) como a FEV₁ (*Forced expiratory volume in 1 second*) (Wark & McDonald, 1996). O uso do manitol também está associado à melhoria da função pulmonar (Aitken et al., 2012) por isso pelas razões acima expostas, podem ser usados como terapêuticas adjuvantes no tratamento das exacerbações infecciosas na FQ.

13.4. TUBERCULOSE

13.4.1. TERAPIAS DIRIGIDAS AO HOSPEDEIRO

As terapias dirigidas ao hospedeiro destinam-se a modular a resposta inflamatória que está inerente à infecção por *M. tuberculosis* pois se for exagerada, o sistema imunitário ressurte-se. Um sistema imunitário forte é crucial para inibir a infecção. Nos casos de TB ativa, a replicação da bactéria é por vezes associada ao excesso de respostas inflamatórias ou a respostas imunes ineficazes por isso a imunomodulação pode ser uma alternativa para o tratamento adjuvante da TB. A ação imunomoduladora dos analgésicos e anti-inflamatórios está a ser estudada e os resultados têm sido promissores. Outro facto interessante é que o verapamil e a reserpina parecem restaurar a sensibilidade aos medicamentos tuberculostáticos e diminuir a inflamação por reforçarem a autofagia e o ivermectin por aumentar a resposta imune. Outros medicamentos imunomoduladores como os antigénios micobacterianos e as citocinas (interleucina 2, interleucina 7 e o interferão γ) permitem que prevenir as recidivas, diminuir a duração do tratamento convencional e aumentar as taxas de cura (Zumla et al., 2015).

A terapia celular também parece ser uma opção terapêutica com potencial, uma vez que, através do uso das células mesenquimais da medula óssea (CMMOs) do próprio indivíduo conseguimos também modular a resposta inflamatória e aumentar a reparação tecidual. As CMMOs promovem a transferência mitocondrial para as células afectadas e quando expostas a um ambiente pró-inflamatório, como a elevadas concentrações de TNF α nos pulmões, produzem a prostaglandina E2 que ajuda a reduzir a inflamação e a

condicionar a produção do interferão tipo I, que está associado às exacerbações da doença e ao aumento da proliferação da bactéria *M. tuberculosis*. Estas opções terapêuticas estão igualmente indicada para o tratamento adjuvante da MDR-TB e XDR-TB.

13.4.2. *MYCOBACTERIUM VACCAE*

Esta bactéria quando inativada pelo calor pode ser um agente imunoterapêutico muito importante no tratamento adjuvante da TB. Esta patologia é caracterizada pela atividade dos Th2 conjugada com a dos Th1. A *M. vaccae* consegue aumentar a atividade celular imunitária através da indução do regulador dos linfócitos T (Stanford, 2004), e da promoção da função dos macrófagos. Num estudo recente verificou-se que o tratamento com esta bactéria aumentava a produção dos Th1, que providenciam imunidade e inibia a dos Th2 que são responsáveis pela secreção de interleucinas. Esta terapêutica pode ser utilizada como profilaxia mas também no tratamento adjuvante da TB e da MDR-TB. Há estudos que comprovam que o seu uso pode encurtar a duração dos tratamentos convencionais (Yang, 2011).

13.4.3. VITAMINA D

O estado nutricional influencia o risco de contrair TB. A vitamina D influencia as respostas imunitárias e para além disso, os seus metabolitos têm efeito nos monócitos/macrófagos. Como a infeção dos macrófagos é um elemento chave da patogénese da doença, a suplementação com vitamina D adquiriu outro grau de importância na comunidade científica. Já foi reportado que a suplementação com esta vitamina acelera a resolução das respostas inflamatórias por inibir as citocinas anti-inflamatórias. O metabolito ativo da vitamina D, o calcitriol modula as respostas da imunidade adquirida por interferir na produção do interferão γ e dos Th1 e tem uma atividade tuberculostática por induzir a transcrição de péptidos antimicrobianos e a autofagia (Parida et al., 2015).

CAPÍTULO 14: CONCLUSÃO

As infecções respiratórias por microrganismos têm vindo a aumentar devido ao estilo de vida da população e à poluição ambiente mas se juntarmos a isso a má adesão terapêutica, o não cumprimento dos esquemas posológicos dos tratamentos, o uso irracional do medicamento e a capacidade mutacional dos microrganismos, o resultado é alarmante. A resistência antimicrobiana é atualmente uma das grandes ameaças para a saúde pública.

A emergência de novos mecanismos de resistência por parte dos microrganismos constitui um entrave ao desenvolvimento dos medicamentos porque o tempo que decorre entre os ensaios pré-clínicos e a aprovação pela FDA é demasiado grande a ponto de não ser possível responder às necessidades que outrora eram urgentes. Atualmente, os medicamentos aprovados na área respiratória são cada vez menos e os que são, pertencem a classes terapêuticas já existentes. O processo de desenvolvimento de novos medicamentos é muito moroso, implica grandes investimentos e há a possibilidade de não haver retorno financeiro, o que leva a que não seja das principais prioridades da indústria farmacêutica, principalmente a nível da saúde respiratória porque a taxa de aprovação de novos medicamentos é muito pequena.

Como resultado da escassez de novas soluções terapêuticas farmacológicas, tem-se procurado encontrar novas opções terapêuticas, que têm passado muito por aprofundar as estratégias terapêuticas utilizadas antes da era antibiótica e na imunomodulação dos processos inflamatórios inerentes aos processos infecciosos.

O futuro passará por investir na imunização, em diagnósticos precisos, em estratégias de controlo de infeção, no desenvolvimento de tratamentos inovadores eficazes e específicos para os microrganismos multirresistentes e na educação da população.

Para isso, os governos deverão incentivar e premiar os processos de investigação e desenvolvimento de novos antibióticos e opções terapêuticas que sejam adaptadas às necessidades populacionais e, delinear um plano de ação global para o uso racional de antibióticos, para que os medicamentos inovadores cheguem a quem precisa deles mas sem serem usados de um modo irracional.

BIBLIOGRAFIA

- Aitken, M. L., Bellon, G., De Boeck, K., Flume, P. A., Fox, H. G., Geller, D. E., ... Charlton, B. (2012). Long-Term Inhaled Dry Powder Mannitol in Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185(6), 645–652. <http://doi.org/10.1164/rccm.201109-1666OC>
- American Thoracic Society. (2003). Treatment of tuberculosis,. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 52(RR-11), 1–77. http://doi.org/10.1164/ajrccm.161.supplement_3.ats600
- Amin, R., Subbarao, P., Jabar, A., Balkovec, S., Jensen, R., Kerrigan, S., ... Ratjen, F. (2010). Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax*, 65(5), 379–383. <http://doi.org/10.1136/thx.2009.125831>
- Anand, N., & Kollef, M. (2009). The Alphabet Soup of Pneumonia: CAP, HAP, HCAP, NHAP, and VAP. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 30(01), 003–009. <http://doi.org/10.1055/s-0028-1119803>
- ANFQ. (2015). Aparelho Respiratório | ANFQ. Obtido 5 de Outubro de 2015, de <http://www.anfq.pt/index.php/fibrose-quistica/como-se-manifesta/aparelho-respiratorio/>
- Araújo, T. (2015a). Diga não às Infecções Respiratórias Vacine-se! Proteja-se! Obtido 31 de Outubro de 2015, de http://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/DIGA_NAO_AS_INFECOES_RESPIRATORIAS.html
- Araújo, T. (2015b). Fundação Portuguesa do Pulmão. Obtido 28 de Setembro de 2015, de http://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/ambiente_interior.html
- Arrowsmith, J., & Miller, P. (2013). Trial watch: phase II and phase III attrition rates 2011-2012. *Nature reviews. Drug discovery*, 12(8), 569. <http://doi.org/10.1038/nrd4090>
- AVARX. (2015). Omadacycline (PTK 0796): Paratek Pharmaceuticals: AvaRx® Opportunity. Obtido 25 de Setembro de 2015, de <http://www.avarx.com/AvaRx/SubDomains/bucket1399673149463222182/Listing/s/bucket5035963978958310190/Public.Listing.display.html>

- Awan, U. A., Andleeb, S., Kiyani, A., Zafar, A., Shafique, I., Riaz, N., ... Uddin, H. (2013). Antibacterial screening of traditional herbal plants and standard antibiotics against some human bacterial pathogens. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 26(6), 1109–16. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24191314>
- Azevedo, A. (2010). Desenvolvimento de um sistema terapêutico com bacteriófagos para administração por via inalatória, com recurso a nanoencapsulação, como modelo para tratamento de pneumonia bacteriana., 57.
- Bangert, M., Wright, A. K., Rylance, J., Kelly, M. J., Wright, A. D., Carlone, G. M., ... Gordon, S. B. (2013). Immunoactivating peptide p4 augments alveolar macrophage phagocytosis in two diverse human populations. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(9), 4566–9. <http://doi.org/10.1128/AAC.00742-13>
- Bárbara, C., Gomes, E. M., Nogueira, P. J., Farinha, C. S., Alves, M. I., Soares, A. P., ... Afonso, D. (2014). Doenças Respiratórias em números – 2014.
- Barnes, P. J., Bonini, S., Seeger, W., Belvisi, M. G., Ward, B., & Holmes, a. (2015). Barriers to new drug development in respiratory disease. *European Respiratory Journal*, 45(5), 1197–1207. <http://doi.org/10.1183/09031936.00007915>
- Brassard, P. (2011). Inhaled Corticosteroids and Risk of Tuberculosis in Patients with Respiratory Diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(5), 675–678. <http://doi.org/10.1164/rccm.201007-1099OC>
- Brogden, K. A. (2005). Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nature reviews. Microbiology*, 3(3), 238–50. <http://doi.org/10.1038/nrmicro1098>
- Brundage, J. F., & Shanks, G. D. (2008). Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. *Emerging infectious diseases*, 14(8), 1193–9. <http://doi.org/10.3201/eid1408.071313>
- BusinessWire. (2015). Cubist Presents Detailed Results from Positive Phase 3 Trials of Ceftolozane/Tazobactam at 2014 European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) | Business Wire. Obtido 25 de Setembro de 2015, de <http://www.businesswire.com/news/home/20140509005384/en/Cubist-Presents-Detailed-Results-Positive-Phase-3#.VgSdWPiVikp>
- Carstensen, J., Pershagen, G., & Eklund, G. (1987). Mortality in relation to cigarette and pipe smoking: 16 years' observation of 25,000 Swedish men. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 41(2), 166–172. <http://doi.org/10.1136/jech.41.2.166>

- Casadevall, A. (2004). Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nature reviews. Microbiology*, 2(9), 695–703. <http://doi.org/10.1038/nrmicro974>
- CDC. (2015a). Biggest Threats | Antibiotic/Antimicrobial Resistance | CDC. Obtido 18 de Setembro de 2015, de http://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html
- CDC. (2015b). Pneumonia | Home | CDC. Obtido 22 de Setembro de 2015, de <http://www.cdc.gov/pneumonia/>
- Cempra. (2015). Solithromycin. Obtido 24 de Setembro de 2015, de <http://www.cempra.com/products/Solithromycin-cem-101/>
- CenterWatch. (2015a). Cresemba New FDA Aprovação de Drogas | CenterWatch. Obtido 6 de Outubro de 2015, de <http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs/drug/100073/cresemba-isavuconazonium-sulfate->
- CenterWatch. (2015b). Orkambi New FDA Drug Approval | CenterWatch. Obtido 13 de Outubro de 2015, de <http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approved-drugs/drug/100082/orkambi-lumacaftor-and-ivacaftor>
- Cezar, M. (2009). Novos fármacos no tratamento da tuberculose., 18(1), 23–26.
- Chmiel, J. F., & Davis, P. B. (2003). State of the art: why do the lungs of patients with cystic fibrosis become infected and why can't they clear the infection? *Respiratory research*, 4(1), 8. <http://doi.org/10.1186/1465-9921-4-8>
- Chopra, V., Rogers, M. A. M., Buist, M., Govindan, S., Lindenauer, P. K., Saint, S., & Flanders, S. A. (2012). Is statin use associated with reduced mortality after pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine*, 125(11), 1111–23. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.04.011>
- Chu, H. Y., & Englund, J. A. (2013). *Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines*. (L. J. Anderson & B. S. Graham, Eds.) *Current topics in microbiology and immunology* (Vol. 372). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <http://doi.org/10.1007/978-3-642-38919-1>
- ClinicalTrials. (2014). Efficacy and Safety Study of Oral Solithromycin (CEM-101) Compared to Oral Moxifloxacin in Treatment of Patients With Community-Acquired Bacterial Pneumonia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Obtido 24 de Setembro de 2015, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01756339>
- ClinicalTrials.gov. (2014). Efficacy, Safety, Tolerability of Carbavance Compared to Piperacillin/Tazobactam in cUTIs, Including AP, in Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Obtido 24 de Setembro de 2015, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02166476>
- Crothers, K., Butt, A. A., Gibert, C. L., Rodriguez-Barradas, M. C., Crystal, S., & Justice, A. C. (2006). Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest*, 130(5), 1326–33. <http://doi.org/10.1378/chest.130.5.1326>

- CysticFibrosisFoundation. (2015). Cystic Fibrosis Foundation - Drug Development Pipeline. Obtido 29 de Setembro de 2015, de <https://tools.cff.org/research/DrugDevelopmentPipeline/>
- Daviskas, E. (2010). Inhaled Mannitol Improves the Hydration and Surface Properties of Sputum in Patients With Cystic Fibrosis. *CHEST Journal*, 137(4), 861. <http://doi.org/10.1378/chest.09-2017>
- Dawson, R., Diacon, A. H., Everitt, D., van Niekerk, C., Donald, P. R., Burger, D. a, ... Mendel, C. M. (2015). Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pul. *Lancet*, 385(9979), 1738–1747. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62002-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62002-X)
- Debarbieux, L. (2013). La phagothérapie : cauchemar pour la bactérie et rêve pour le médecin ? *Biologie Aujourd'hui*, 207(3), 181–190. <http://doi.org/10.1051/jbio/2013017>
- Dennis, D. T., Inglesby, T. V, Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S., Eitzen, E., ... Tonat, K. (2001). Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*, 285(21), 2763–73. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11386933>
- Díez-Pascual, A. M., & Díez-Vicente, A. L. (2014). Development of nanocomposites reinforced with carboxylated poly(ether ether ketone) grafted to zinc oxide with superior antibacterial properties. *ACS applied materials & interfaces*, 6(5), 3729–41. <http://doi.org/10.1021/am500171x>
- Diniz, A., & Duarte, R. (2014). Portugal: Infecção VIH, Sida e Tuberculose em números - 2014. *Direcção Geral de Saúde*, 10–24.
- Direção-Geral de Saúde. (2014). Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos em números – 2014, 56.
- Donaldson, S. H., Bennett, W. D., Zeman, K. L., Knowles, M. R., Tarran, R., & Boucher, R. C. (2006). Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *The New England journal of medicine*, 354(3), 241–50. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa043891>
- Donath, E. (2013). A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory medicine*, 107(9), 1385–92. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.004>

- Doust, J., & Del Mar, C. (2004). Why do doctors use treatments that do not work? *BMJ (Clinical research ed.)*, 328(7438), 474–475. <http://doi.org/10.1136/bmj.328.7438.474>
- Duarte, R. (2015). Fundação Portuguesa do Pulmão. Obtido 13 de Outubro de 2015, de <http://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/tuberculose.html>
- Ebeid, A., Davis, P., Olaleye, O., Guinn, D., Aniemeke, E., Eluwa, A., & Finney, S. (2013). The TB/HIV Syndemic: Prevention, Detection and Treatment. Obtido de http://www.uspharmacist.com/continuing_education/ceviewtest/lessonid/109002/
- EMA. (2015). Cresemba isavuconazole, 1(July), 470149.
- ERS, & ELF. (2013). CODP, (December), 2013.
- Falci, D. R., & Pasqualotto, A. C. (2013). Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections. *Infection and drug resistance*, 6, 163–74. <http://doi.org/10.2147/IDR.S51340>
- FDA. (2011). Battle of the Bugs: Fighting Antibiotic Resistance. Center for Drug Evaluation and Research. Obtido de <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143568.htm>
- Forgie, S., & Marrie, T. J. (2009). Healthcare-associated atypical pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 30(1), 67–85. <http://doi.org/10.1055/s-0028-1119811>
- Fournier, P. E., & Richet, H. (2006). The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 42(5), 692–9. <http://doi.org/10.1086/500202>
- Froes, F. (2013). Morbilidade e Mortalidade da Pneumonia Adquirida na Comunidade no Adulto, em Portugal. *Acta Médica Portuguesa*:26, 644–645. <http://doi.org/ISSN:0870-399X> | e-ISSN: 1646-0758
- Garcia, B. S. (2014). The Antimicrobial Therapy of the Future: Combating Resistances. *Journal of Infectious Diseases and Therapy*, 02(04), 1–7. <http://doi.org/10.4172/2332-0877.1000146>
- Gaynes, R., & Edwards, J. R. (2005). Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41(6), 848–54. <http://doi.org/10.1086/432803>
- Geller, B. L. (2005). Antisense phosphorodiamidate morpholino oligomer inhibits viability of *Escherichia coli* in pure culture and in mouse peritonitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(6), 983–988. <http://doi.org/10.1093/jac/dki129>

- Geller, B. L., Marshall-Batty, K., Schnell, F. J., McKnight, M. M., Iversen, P. L., & Greenberg, D. E. (2013). Gene-Silencing Antisense Oligomers Inhibit *Acinetobacter* Growth In Vitro and In Vivo. *Journal of Infectious Diseases*, 208(10), 1553–1560. <http://doi.org/10.1093/infdis/jit460>
- Ghadimi, D., Fölster-Holst, R., de Vrese, M., Winkler, P., Heller, K. J., & Schrezenmeir, J. (2008). Effects of probiotic bacteria and their genomic DNA on TH1/TH2-cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy and allergic subjects. *Immunobiology*, 213(8), 677–92. <http://doi.org/10.1016/j.imbio.2008.02.001>
- Gibson, J. (2013). Respiratory health and disease in Europe: The new European Lung White Book. *European Respiratory Journal*, 42(3), 559–563. <http://doi.org/10.1183/09031936.00105513>
- Gold. (2015). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung.
- Gomes, C. (2014). Combate às infecções hospitalares começa a mostrar resultados - PÚBLICO. Obtido 17 de Setembro de 2015, de <http://www.publico.pt/portugal/noticia/combate-as-infeccoes-hospitalares-comeca-a-mostrar-resultados-1669649>
- Grigoryan, L., Burgerhof, J. G. M., Haaijer-Ruskamp, F. M., Degener, J. E., Deschepper, R., Monnet, D. L., ... Birkin, J. (2007). Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 59(1), 152–6. <http://doi.org/10.1093/jac/dkl457>
- Gulshan, K., & Moye-Rowley, W. S. (2007). Multidrug Resistance in Fungi. *Eukaryotic Cell*, 6(11), 1933–1942. <http://doi.org/10.1128/EC.00254-07>
- Hancock, R. E., & Lehrer, R. (1998). Cationic peptides: a new source of antibiotics. *Trends in biotechnology*, 16(2), 82–8. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9487736>
- Hardin, G. (1968). Commons 13. *Science*, 162(June), 1243–1248. <http://doi.org/10.1126/science.162.3859.1243>
- Hay, M. (2014). Clinical development success rates for investigational drugs. *Nature biotechnology*, 32(1), 40–51. <http://doi.org/10.1038/nbt.2786>
- Hayden, F. G., & de Jong, M. D. (2011). Emerging Influenza Antiviral Resistance Threats. *Journal of Infectious Diseases*, 203(1), 6–10. <http://doi.org/10.1093/infdis/jiq012>
- Hester, K. (2007). Glucocorticoids as an adjuvant treatment to intravenous antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: a UK Survey. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 6(4), 311–3. <http://doi.org/10.1016/j.jcf.2006.12.009>

- Hodge, S., Hodge, G., Jersmann, H., Matthews, G., Ahern, J., Holmes, M., & Reynolds, P. N. (2008). Azithromycin improves macrophage phagocytic function and expression of mannose receptor in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 178(2), 139–48. <http://doi.org/10.1164/rccm.200711-1666OC>
- Hoffman, L. R., & Ramsey, B. W. (2013). Cystic fibrosis therapeutics: the road ahead. *Chest*, 143(1), 207–13. <http://doi.org/10.1378/chest.12-1639>
- IDSA. (2007). IDSA : Infections by Organ System. Obtido 18 de Setembro de 2015, de [http://www.idsociety.org/Organ_System/#Lower/Upper Respiratory](http://www.idsociety.org/Organ_System/#Lower/Upper%20Respiratory)
- Jatin, M. (2013). Aspergilose: MedlinePlus Enciclopédia Médica. Obtido 6 de Outubro de 2015, de <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/001326.htm>
- Jawad, A. (1996). Influence of relative humidity and suspending menstrua on survival of *Acinetobacter* spp. on dry surfaces. *Journal of clinical microbiology*, 34(12), 2881–7. Obtido de <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=229427&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Jefferson, T., Mar, C. Del, Dooley, L., Ferroni, E., Al-ansary, L. A., Bawazeer, G. A., ... Rivetti, A. (2009). pico Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses : systematic review BMJ pico : advice to authors. <http://doi.org/10.1136/bmj.b3675>
- Jennings, L. C., Anderson, T. P., Beynon, K. A., Chua, A., Laing, R. T. R., Werno, A. M., ... Murdoch, D. R. (2008). Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*, 63(1), 42–8. <http://doi.org/10.1136/thx.2006.075077>
- Johansson, N. (2010). Etiology of Community-Acquired Pneumonia: Increased Microbiological Yield with New Diagnostic Methods. *Clinical Infectious Diseases*, 50(2), 202–209. <http://doi.org/10.1086/648678>
- Johnstone, J. (2008). Viral Infection in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *CHEST Journal*, 134(6), 1141. <http://doi.org/10.1378/chest.08-0888>
- Jun, J. W., Shin, T. H., Kim, J. H., Shin, S. P., Han, J. E., Heo, G. J., ... Park, S. C. (2014). Bacteriophage Therapy of a *Vibrio parahaemolyticus* Infection Caused by a Multiple-Antibiotic-Resistant O3:K6 Pandemic Clinical Strain. *Journal of Infectious Diseases*, 210(1), 72–78. <http://doi.org/10.1093/infdis/jiu059>
- Kamangar, N. (2015). Bacterial Pneumonia. Obtido 22 de Setembro de 2015, de <http://emedicine.medscape.com/article/300157-overview#showall>

- Kawabata, K., Suzuki, M., Sugitani, M., Imaki, K., Toda, M., & Miyamoto, T. (1991). ONO-5046, a novel inhibitor of human neutrophil elastase. *Biochemical and biophysical research communications*, 177(2), 814–20. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2049103>
- Keane, J., Gershon, S., Wise, R. P., Mirabile-Levens, E., Kasznica, J., Schwieterman, W. D., ... Braun, M. M. (2001). Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *The New England journal of medicine*, 345(15), 1098–104. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa011110>
- Khan, A. R., Riaz, M., Bin Abdulhak, A. A., Al-Tannir, M. A., Garbati, M. A., Erwin, P. J., ... Tleyjeh, I. M. (2013). The role of statins in prevention and treatment of community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 8(1), e52929. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0052929>
- Khan, U. A., Rahman, H., Niaz, Z., Qasim, M., Khan, J., Tayyaba, & Rehman, B. (2013). Antibacterial activity of some medicinal plants against selected human pathogenic bacteria. *European journal of microbiology & immunology*, 3(4), 272–4. <http://doi.org/10.1556/EuJMI.3.2013.4.6>
- Knoll, C. (2015). Achaogen Announces Plazomicin Granted QIDP Designation by FDA Nasdaq:AKAO. Obtido 24 de Setembro de 2015, de <http://globenewswire.com/news-release/2015/01/08/695854/10114610/en/Achaogen-Announces-Plazomicin-Granted-QIDP-Designation-by-FDA.html>
- Kola, I., & Landis, J. (2004). Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature reviews. Drug discovery*, 3(8), 711–715. <http://doi.org/10.1038/nrd1470>
- Korppi, M. (2008). The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatrica*, 97(7), 943–947. <http://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00789.x>
- Kovaleva, A., Remmelts, H. H. F., Rijkers, G. T., Hoepelman, A. I. M., Biesma, D. H., & Oosterheert, J. J. (2012). Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 67(3), 530–40. <http://doi.org/10.1093/jac/dkr520>
- Lakshmanan, M., & Xavier, A. S. (2013). Bedaquiline – The first ATP synthase inhibitor against multi drug resistant tuberculosis. *Journal of Young Pharmacists*, 5(4), 112–115. <http://doi.org/10.1016/j.jyp.2013.12.002>
- Lamoth, F., & Alexander, B. D. (2014). Nonmolecular methods for the diagnosis of respiratory fungal infections. *Clinics in laboratory medicine*, 34(2), 315–36. <http://doi.org/10.1016/j.cll.2014.02.006>

- Leung, C. C., Lam, T. H., Chan, W. M., Yew, W. W., Ho, K. S., Leung, G., ... Chang, K. C. (2007). Lower risk of tuberculosis in obesity. *Archives of internal medicine*, 167(12), 1297–304. <http://doi.org/10.1001/archinte.167.12.1297>
- Lexington, M. (2015). Cubist Announces Positive Top-Line Results from Phase 3 Trial of Ceftolozane/Tazobactam in Intra-Abdominal Infections - FierceBiotech. Obtido 24 de Setembro de 2015, de <http://www.fiercebiotech.com/press-releases/cubist-announces-positive-top-line-results-phase-3-trial-ceftolozanetazobac-0>
- Lister, P. (2009). Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clinical microbiology reviews*, 22(4), 582–610. <http://doi.org/10.1128/CMR.00040-09>
- Little, P. (1997). Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *Canadian Medical Association journal*, 63(6), 602–603; contd.
- Little, P., Dorward, M., Warner, G., Stephens, K., Senior, J., & Moore, M. (2004). Importance of patient pressure and perceived pressure and perceived medical need for investigations, referral, and prescribing in primary care: nested observational study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 328(7437), 444. <http://doi.org/10.1136/bmj.38013.644086.7C>
- Loscalzo, J., & Baron, R. (2015). Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. Obtido 15 de Outubro de 2015, de <http://www.medscape.com/viewarticle/721681>
- Magiorakos, a, Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., ... Hindler, J. F. (2011). Bacteria: an International Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance. *Microbiology*, 18(3), 268–281. <http://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- Maia, A. (2015). Portugal é o terceiro país europeu com mais mortes por pneumonia - Portugal - DN. Obtido 28 de Outubro de 2015, de <http://www.dn.pt/portugal/interior/portugal-e-o-terceiro-pais-europeu-com-mais-mortes-por-pneumonia-4549734.html>
- Manchanda, V. (2010). Multidrug resistant acinetobacter. *Journal of global infectious diseases*, 2(3), 291–304. <http://doi.org/10.4103/0974-777X.68538>
- Mandanas, R. (2014). Fungal Pneumonia: Overview of Fungal Pneumonia, Risk Factors, Epidemiology of Fungal Pneumonia. Obtido 30 de Setembro de 2015, de <http://emedicine.medscape.com/article/300341-overview>

- Mandell, L. a, Wunderink, R. G., Anzueto, A., Bartlett, J. G., Campbell, G. D., Dean, N. C., ... Whitney, C. G. (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 44 Suppl 2(Suppl 2), S27–S72. <http://doi.org/10.1086/511159>
- Mark, J. (2011). Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clinic proceedings*, 86(7), 686–701. <http://doi.org/10.4065/mcp.2011.0012>
- Marques, A. (2015). Fundação Portuguesa do Pulmão. Obtido 28 de Setembro de 2015, de <http://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/alfa1.html>
- Martin-Loeches, I., Lisboa, T., Rodriguez, A., Putensen, C., Annane, D., Garnacho-Montero, J., ... Rello, J. (2010). Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine*, 36(4), 612–20. <http://doi.org/10.1007/s00134-009-1730-y>
- Matsuse, H., Yanagihara, K., Mukae, H., Tanaka, K., Nakazato, M., & Kohno, S. (2007). Association of plasma neutrophil elastase levels with other inflammatory mediators and clinical features in adult patients with moderate and severe pneumonia. *Respiratory Medicine*, 101(7), 1521–1528. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.01.001>
- MayoClinic. (2015). Pneumonia Risk factors - Mayo Clinic. Obtido 28 de Setembro de 2015, de <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pneumonia/basics/risk-factors/con-20020032>
- Melinta. (2015). Dexamfloxacin. Obtido 24 de Setembro de 2015, de <http://melinta.com/dev/delafloxacin.php>
- Mizgerd, J. P. (2008). Acute lower respiratory tract infection. *The New England journal of medicine*, 358(7), 716–27. <http://doi.org/10.1056/NEJMra074111>
- Mosenifar, Z. (2015a). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Obtido 28 de Setembro de 2015, de <http://emedicine.medscape.com/article/297664-overview>
- Mosenifar, Z. (2015b). Viral Pneumonia: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Obtido 30 de Setembro de 2015, de <http://emedicine.medscape.com/article/300455-overview#showall>
- MSD. (2009). Pneumonia por fungos - Pneumonias - Secção 4 : Doenças do aparelho respiratório - Manual Merck para a Família. Obtido 8 de Outubro de 2015, de <http://www.manualmerck.net/?id=67&cn=750>

- Musher, D. (2015). Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics. Obtido de <http://www.uptodate.com/contents/resistance-of-streptococcus-pneumoniae-to-beta-lactam-antibiotics>
- NIH. (2015). Probiotics | NCCIH. Obtido 12 de Outubro de 2015, de <https://nccih.nih.gov/health/probiotics/introduction.htm>
- Parida, S. K., Axelsson-Robertson, R., Rao, M. V, Singh, N., Master, I., Lutckii, A., ... Maeurer, M. (2015). Totally drug-resistant tuberculosis and adjunct therapies. *Journal of internal medicine*, 277(4), 388–405. <http://doi.org/10.1111/joim.12264>
- Pasternak, J. (2009). Antagonistas do fator de necrose tumoral : estrutura , função e riscos de tuberculose Tumor necrosis factor antagonists: structure , function and tuberculosis risks. *Revista Hospital Albert Einstein*, 7(1), 114–116. Obtido de http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/1106-Einsteinv7n1p114_6.pdf
- Peters, B. (2010). Antimicrobial peptides: primeval molecules or future drugs? *PLoS pathogens*, 6(10), e1001067. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001067>
- Pfizer. (2015). Pfizer - Site Público. Obtido 29 de Outubro de 2015, de <https://www.pfizer.pt/As-fases-de-desenvolvimento-171.aspx>
- Pina, J. (2015). Fundação Portuguesa do Pulmão. Obtido 16 de Setembro de 2015, de http://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/prevencao_infeccoes.html
- Pinto, C. (2013). Relatório do Observatório Nacional das Doenças Respiratórias revela dados preocupantes para Portugal. Obtido 16 de Setembro de 2015, de http://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/RELATORIO_ONDR_REVELA_DADOS_PREOCUPANTES_PARA_PORTUGAL.html
- Pires, J. (2015). Fundação Portuguesa do Pulmão. Obtido 14 de Outubro de 2015, de <http://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/pneumonias.html>
- PORDATA. (2015). PORDATA - Óbitos por algumas causas de morte por 100 mil habitantes em Portugal. Obtido 31 de Outubro de 2015, de <http://www.pordata.pt/Portugal/%c3%93bitos+por+algumas+causas+de+morte+por+100+mil+habitantes-1987>
- PortaldaSaúde. (2010). Portal da Saúde - O que são doenças respiratórias? Obtido 17 de Setembro de 2015, de <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/doencas/doencas+respiratorias/doencasrespiratorias.htm>
- Rai, M. (2009). Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology advances*, 27(1), 76–83. <http://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.09.002>
- Rato, S. (2008). Exacerbações Infecciosas na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica Exacerbações Infecciosas na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica.

- Reeves, E. (2012). Hypertonic saline in treatment of pulmonary disease in cystic fibrosis. *TheScientificWorldJournal*, 2012, 465230. <http://doi.org/10.1100/2012/465230>
- Rennie, R. P., & Ibrahim, K. H. (2005). Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*: how can we prevent the inevitable? Commentary on antimicrobial resistance in *H. influenzae* based on data from the TARGETed surveillance program. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41 Suppl 4(Supplement 4), S234–8. <http://doi.org/10.1086/430783>
- Restrepo. (2009). The role of gram-negative bacteria in healthcare-associated pneumonia. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 30(1), 61–6. <http://doi.org/10.1055/s-0028-1119810>
- Restrepo, M. (2013). Long-term prognosis in community-acquired pneumonia. *Current opinion in infectious diseases*, 26(2), 151–8. <http://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32835ebc6d>
- Rodrigo, C. (2013). Single versus combination antibiotic therapy in adults hospitalised with community acquired pneumonia. - PubMed - NCBI. Obtido 13 de Outubro de 2015, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076390>
- Rodríguez-Roisin, R. (2006). COPD exacerbations.5: management. *Thorax*, 61(6), 535–44. <http://doi.org/10.1136/thx.2005.041863>
- Salvatore, D., Buzzetti, R., Baldo, E., Forneris, M. P., Lucidi, V., Manunza, D., ... Mastella, G. (2011). An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellanea. *Journal of Cystic Fibrosis*, 10(2), 71–85. <http://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.12.005>
- Santos, R. (2014). Mais de 70% das pessoas desconhecem a diferença entre gripe e pneumonia - PÚBLICO. Obtido 29 de Outubro de 2015, de <http://www.publico.pt/sociedade/noticia/mais-de-70-das-pessoas-desconhecem-a-diferenca-entre-gripe-e-pneumonia-1633058>
- Schwaber, M. J., & Carmeli, Y. (2008). Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *JAMA*, 300(24), 2911. <http://doi.org/10.1001/jama.2008.896>
- ScienceDaily. (2015). Nanoparticle. Obtido 12 de Outubro de 2015, de <http://www.sciencedaily.com/terms/nanoparticle.htm>
- Sequeiros, I., & Jarad, N. (2013). Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbation–Natural History, Causative Factors and Management. Obtido de http://cdn.intechopen.com/pdfs/42475/InTech-Cystic_fibrosis_pulmonary_exacerbation_natural_history_causative_factors_and_management.pdf

- Shaikh, S. (2015). Prevalence and resistance pattern of *Moraxella catarrhalis* in community-acquired lower respiratory tract infections. *Infection and drug resistance*, 8, 263–7. <http://doi.org/10.2147/IDR.S84209>
- Silva, A. (2015). Tuberculose: a doença esquecida que ainda ameaça Portugal - PÚBLICO. Obtido 7 de Outubro de 2015, de <http://www.publico.pt/sociedade/noticia/tuberculose-a-doenca-esquecida-que-ainda-ameaca-portugal-1691047>
- Singer, M. (2008). Historical and regulatory perspectives on the treatment effect of antibacterial drugs for community-acquired pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 47 Suppl 3(Supplement 3), S216–24. <http://doi.org/10.1086/591407>
- Slama, K., Chiang, C.-Y., Enarson, D. A., Hassmiller, K., Fanning, A., Gupta, P., & Ray, C. (2007). Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 11(10), 1049–61. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17945060>
- Smyth, A. (2005). Multiresistant pulmonary infection in cystic fibrosis--prevention is better than cure. *Lancet (London, England)*, 366(9484), 433–5. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67037-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67037-7)
- Smyth, A., & Elborn, J. S. (2008). Exacerbations in cystic fibrosis: 3--Management. *Thorax*, 63(2), 180–4. <http://doi.org/10.1136/thx.2006.060905>
- SPP. (2013). DPOC : Doentes não procuram o médico até terem perdido cerca de 50 % da capacidade respiratória, 2013.
- SPP. (2015). Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Obtido 18 de Setembro de 2015, de <http://www.sppneumologia.pt/patologias-respiratorias>
- Stanford, J. (2004). Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* in the treatment of tuberculosis. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 9, 1701–19. Obtido de http://www.researchgate.net/publication/8686607_Immunotherapy_with_Mycobacterium_vaccae_in_the_treatment_of_tuberculosis
- Stockmann, C. (2014). Development of levofloxacin inhalation solution to treat *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 8(1), 13–21. <http://doi.org/10.1177/1753465813508445>
- Szajewska, H. (2014). Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Beneficial microbes*, 5(3), 285–93. <http://doi.org/10.3920/BM2013.0056>

- Tang, W. (2014). New cationic antimicrobial peptide screened from boiled-dried anchovies by immobilized bacterial membrane liposome chromatography. *Journal of agricultural and food chemistry*, 62(7), 1564–71. <http://doi.org/10.1021/jf4052286>
- Templeton, K. E., Scheltinga, S. A., van den Eeden, W. C. J. F. M., Graffelman, A. W., van den Broek, P. J., & Claas, E. C. J. (2005). Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41(3), 345–51. <http://doi.org/10.1086/431588>
- TetraphasePharmaceuticals. (2015). Eravacycline. Obtido 24 de Setembro de 2015, de <http://tphase.com/pipeline/eravacycline>
- The Pew Charitable Trusts. (2015). Antibiotics Currently in Clinical Development. Obtido 15 de Setembro de 2015, de <http://www.pewtrusts.org/en/multimedia/data-visualizations/2014/antibiotics-currently-in-clinical-development>
- Torres, A., El-Ebiary, M., Riquelme, R., Ruiz, M., & Celis, R. (1999). Community-acquired pneumonia in the elderly. *Seminars in respiratory infections*, 14(2), 173–83. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10391411>
- Van Driel, M. L., De Sutter, A., Deveugele, M., Peersman, W., Butler, C. C., De Meyere, M., ... Christiaens, T. (2006). Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? *Annals of Family Medicine*, 4(6), 494–499. <http://doi.org/10.1370/afm.609>
- Vashishtha, V. M. (2010). Growing antibiotics resistance and the need for new antibiotics. *Indian pediatrics*, 47(6), 505–6. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20622280>
- Wark, P., & McDonald, V. M. (1996). *Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane database of systematic reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <http://doi.org/10.1002/14651858>
- Waters, V., & Ratjen, F. (2014). Inhaled liposomal amikacin. *Expert review of respiratory medicine*, 8(4), 401–9. <http://doi.org/10.1586/17476348.2014.918507>
- Wedzicha, J. A., & Donaldson, G. C. (2003). Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory care*, 48(12), 1204–13; discussion 1213–5. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14651761>
- Wehling, M. (2009). Assessing the translatability of drug projects: what needs to be scored to predict success? *Nature reviews. Drug discovery*, 8(7), 541–546. <http://doi.org/10.1038/nrd2898>
- Wenzel, R. (2012). Antibiotic Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*, 367(4), 340–347. <http://doi.org/10.1056/NEJMct1115170>

- WGND. (2015). Drug pipeline. Obtido 13 de Outubro de 2015, de <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>
- WGNTD. (2014). Drug Pipeline-Bedaquiline. Obtido 29 de Setembro de 2015, de <http://www.newtbdrugs.org/project.php?id=141>
- WHO. (2015). WHO | Ambient (outdoor) air quality and health. Obtido de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>
- Williams, A. (2005). Differential effects of three antibiotics on T helper cell cytokine expression. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 56(3), 502–6. <http://doi.org/10.1093/jac/dki251>
- Won, S. Y., Munoz-Price, L. S., Lolans, K., Hota, B., Weinstein, R. A., & Hayden, M. K. (2011). Emergence and rapid regional spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 53(6), 532–40. <http://doi.org/10.1093/cid/cir482>
- WorldHealthOrganization. (2015). Tuberculosis. Obtido de <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/tuberculosis>
- Yang, X.-Y. (2011). Mycobacterium vaccae as adjuvant therapy to anti-tuberculosis chemotherapy in never-treated tuberculosis patients: a meta-analysis. *PloS one*, 6(9), e23826. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0023826>
- Zumla, A., Chakaya, J., Centis, R., D'Ambrosio, L., Mwaba, P., Bates, M., ... Migliori, G. B. (2015). Tuberculosis treatment and management--an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 3(3), 220–34. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00063-6](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00063-6)
- Zumla, A., Memish, Z. a, Maeurer, M., Bates, M., Mwaba, P., Al-Tawfiq, J. a, ... Hui, D. S. (2014). Emerging novel and antimicrobial-resistant respiratory tract infections: new drug development and therapeutic options. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(11), 1136–1149. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70828-X](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70828-X)
- Zumla et al. (2014). Surveillance for emerging respiratory viruses. *The Lancet. Infectious Diseases*, 14(10), 992–1000. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70840-0](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70840-0)